

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392596 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.11

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.17

(51) Int. Cl. C07D 473/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 473/30 (2006.01)  
C07D 473/34 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

(31) 63/162,460

(32) 2021.03.17

(33) US

(86) PCT/US2022/020700

(87) WO 2022/197892 2022.09.22

(71) Заявитель:

ТАНГО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US);  
МЕДИВИР АБ (SE)

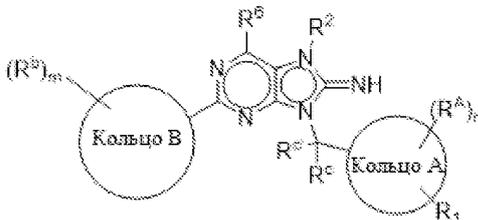
(72) Изобретатель:

Тронер Скотт (US), Йонссон Даниэль  
(SE)

(74) Представитель:

Нагорных И.М. (RU)

(57) Предложены соединения формулы (I)



и фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, таутомеры и стереоизомеры, а также фармацевтические композиции, где кольцо В, кольцо А,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $m$  и  $n$  являются такими, как определено в данном документе. Предполагается, что раскрытые в данном документе соединения могут быть пригодны для профилактики и лечения различных состояний.

A1

202392596

202392596

A1

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

**[0001]** Настоящая заявка заявляет преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/162 460, поданной 17 марта 2021 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

### Уровень техники

**[0002]** Убиквитин представляет собой небольшой высококонсервативный белок, состоящий из 76 аминокислот, который посттранскрипционно присоединяется к белкам-мишеням, включая самого себя, посредством согласованной трехэтапной ферментативной реакции. Эта ковалентная связь или изопептидная связь в основном возникает между С-концевым глицином убиквитина и ε-аминогруппой остатка(ов) лизина на белке-мишени (Pickart, C. M., *Annu. Rev. Biochem.*, 2001: 503-33). Функциональное последствие убиквитинирования определяется количеством и топологией связывания молекул убиквитина, конъюгированных с белком-мишенью. Например, белки, имеющие полиубиквитиновые цепи, связанные с Lys48, обычно направляются в протеасому для деградации, в то время как моноубиквитиновые или полиубиквитиновые цепи, связанные через другие лизины, регулируют некоторые непротеолитические функции, включая регуляцию клеточного цикла (Nakayama, K. I. et al., *Nat. rev. Cancer*, 6(5): 369-81 (2006)), репарацию ДНК (Bergink, S., et al., *Nature* 458(7237): 461 -7 (2009)), транскрипцию (Conaway, R. C, et al., *Science* 296(5571): 1254-8 (2002)) и эндоцитоз (Mukhopadhyay, D., et al., *Science* 315(5809): 201 -5 (2007)). Подобно другим посттрансляционным модификациям, убиквитинирование представляет собой обратимый процесс, которому противодействует семейство ферментов, известных как деубиквитиназы (DUB). Эти ферменты представляют собой цистеиновые протеазы или металлопротеазы, которые гидролизуют изопептидную связь убиквитина (Komander, D., et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10(8): 550-63 (2007)). Геном человека кодирует около 100 DUB.

**[0003]** DUB и их белки-субстраты часто теряют свою регуляцию при раке. Нацеливание на конкретных членов семейства DUB может привести к противоопухолевой активности за счет усиления убиквитинирования и последующей деградации онкогенных субстратов, участвующих в росте опухоли, выживании, дифференцировке и поддержании микроокружения опухоли. (Hussain, S. et. al., «DUBs and cancer: The role of deubiquitinating enzymes as oncogenes, non-oncogenes and tumor suppressors.» *Cell Cycle* 8, 1688-1697 (2009)). Следовательно, несколько членов семейства DUB вовлечены в процессы, связанные с заболеваниями человека, включая рак и нейродегенерацию. Среди них USP1 (убиквитин-

специфическая протеаза 1) вызвала повышенный интерес как новая терапевтическая мишень, учитывая ее роль в реакции на повреждение ДНК.

**[0004]** USP1 представляет собой цистеиновую изопептидазу подсемейства деубиквитиназ (DUB). (Nijman, S. M. B., et al. "The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway. *Mol. Cell* 17, 331-339 (2005)) Полноразмерный USP1 человека состоит из 785 аминокислот, включая каталитическую триаду, состоящую из Cys90, His593 и Asp751. (Villamil, M. A., et al, "Serine phosphorylation is critical for the activation of ubiquitin-specific protease 1 and its interaction with WD40-repeat protein UAF1." *Biochem.* 51, 9112-9113 (2012)). USP1 относительно неактивен сам по себе, и полная ферментативная активность достигается только при связывании с гетеродимерным комплексом с USP1-ассоциированным фактором 1 (UAF1), который также связывается и регулирует активность USP12 и USP46. (Cohn, M. A., et al, "A UAF1 -Containing Multisubunit Protein Complex Regulates the Fanconi Anemia Pathway." *Mol. Cell* 28, 786-797 (2007)).

**[0005]** USP1 деубиквитинирует ряд клеточных мишеней, участвующих в разных процессах, связанных с раком. Например, USP1 деубиквитинирует PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток), ключевой белок в транслейкозионном синтезе (TLS), и FANCI/FANCD2 (группа комплементации группы анемии Фанкони D2), ключевой белковый комплекс в пути анемии Фанкони (FA). (Nijman, S. M. B. et al "The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway." *Mol Cell* 17, 331-339 (2005); Huang, T. T. et al, "Regulation of monoubiquitinated PCNA by DUB autocleavage." *Nat. Cell Biol* 8, 339-347 (2006)). Эти пути реакции на повреждение ДНК (DDR) необходимы для восстановления повреждений ДНК, в том числе вызванных агентами поперечного сшивания ДНК, такими как цисплатин, митомицин С (ММС), диэпоксидбутан, ионизирующее излучение и ультрафиолетовое излучение. Кроме того, USP1 способствует самообновлению стволовых клеток рака за счет повышения стабильности белка-ингибитора связывания белка (ID). Таким образом, ингибирование USP1 может противодействовать росту раковых клеток, вызывая остановку клеточного цикла и уменьшая самообновление стволовых клеток рака за счет снижения стабильности белка ID. (Williams, S. A. et al., "USP1 deubiquitinates ID proteins to preserve a mesenchymal stem cell program in osteosarcoma." *Cell* 146: 918-30 (2011); Lee, J. K. et al, "USP1 targeting impedes GBM growth by inhibiting stem cell maintenance and radioresistance." *Neuro Oncol.* 18: 37-47 (2016)).

**[0006]** Соединения GW7647 и пимозид описаны как инактиваторы USP1. Однако оба соединения ограничены по эффективности и нецелевой фармакологии, отчасти потому, что оба они обладают заметной активностью против несвязанных мишеней. Другой низкомолекулярный ингибитор USP1, C527, о котором сообщили D'Andrea et al. в

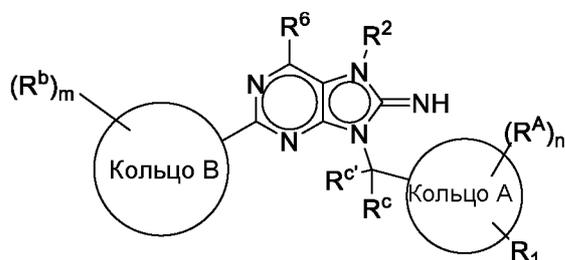
WO2011/137 320 сенсibiliзирует клетки как к сшивающему агенту, митомцину С, так и к ингибитору топоизомеразы 1, камптотецину. Однако С527 демонстрирует низкое микромолярное ингибирование родственных USP, а также разных DUB (т. е. UCHL-1 и UCHL-3). Совсем недавно был обнаружен еще один низкомолекулярный ингибитор USP1-UAF1 (ML323) (Dexheimer et al, J. Med. Chem. 2014, 57, 8099-8110; Liang et al, Nature Chem. Bio. 2015, 10, 298-304; US 9802904 B2). Дополнительные ингибиторы USP1 также описаны в WO2017087837, WO2020132269, WO2020139988 и WO2021163530.

**[0007]** Вышеизложенное показывает, что существует неудовлетворенная потребность в новых селективных ингибиторах USP1 и, кроме того, что ингибирование USP1 низкомолекулярными ингибиторами потенциально может стать средством лечения рака и других заболеваний. По этим причинам остается существенная потребность в эффективных низкомолекулярных ингибиторах USP1.

### Краткое описание сущности изобретения

**[0008]** В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер

где:



Формула (I)

кольцо В представляет собой 5-6-членный моноциклический арил или гетероарил;

кольцо А выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл;

R<sup>2</sup> выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила и арилалкила, причем каждый водород алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксиалкила и арилалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия;

R<sup>6</sup> выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, 6-10 членного гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a6}$ ,  $-N(R^{a6})_2$ ,  $-C(=O)R^{a6}$ ,  $-C(=O)OR^{a6}$ ,  $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$ ,  $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$ ,  $-C(=O)N(R^{a6})_2$  и  $-OC(=O)N(R^{a6})_2$ , причем каждый алкил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

каждый  $R^{a6}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $-OR^{A1}$ ,  $-N(R^{A1})_2$ ;

каждый  $R^{A1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила;

каждый  $R^b$  независимо выбран из D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{b1}$ ,  $-N(R^{b1})_2$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $-C(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-S(=O)R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-SR^{b1}$ ,  $-S(=O)(=NR^{b1})R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}S(=O)_2R^{b1}$  и  $-S(=O)_2N(R^{b1})_2$  или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый алкил, карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил из  $R^b$  необязательно замещен в любой доступном положении;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

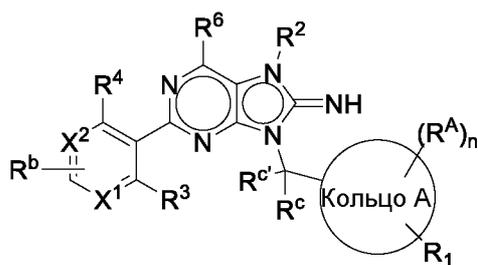
каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из H,  $-D$ ,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила и  $-C_1-C_6$  галогеналкила или  $R^c$  и  $R^{c'}$  могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $-C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил) или карбонил;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

m равно 0, 1, 2 или 3.

**[0009]** В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (II)

где:



Формула (II)

$X^1$  выбран из CH и N;

$X^2$  выбран из CH и N;

$R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a3</sup>, -N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a3</sup>, -C(=O)OR<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, -C(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a3</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -SR<sup>a3</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a3</sup>)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

$R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a4</sup>, -N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a4</sup>, -C(=O)OR<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, -C(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup>, -SR<sup>a4</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a4</sup>)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении; и

каждый R<sup>a3</sup> и R<sup>a4</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления предложены соединения, выбранные из соединений таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его

фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0012]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит второй терапевтический агент.

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с ингибированием USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0014]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0018]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак.

[0019] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества (*например*, терапевтически эффективное количество) соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

[0020] В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования, модуляции или снижения активности репарации ДНК, осуществляемый USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

### **Подробное описание**

[0021] В данном описании приведены иллюстративные способы, параметры и т. п. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, а вместо этого представлено в качестве описания иллюстративных вариантов осуществления.

### Определения

[0022] Следующие слова и фразы, используемые в настоящем раскрытии, обычно имеют значения, изложенные ниже, если явно не указано иное или контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

### Химические определения

[0023] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75-е изд., внутреннее покрытие, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в нем. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и реакционная способность, описаны в Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March Advanced Organic Chemistry*, 5-е изд., John Wiley и Sons, Inc., Нью-Йорк, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Нью-Йорк, 1989; и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3-е изд., Cambridge University Press, Кембридж, 1987.

[0024] Описанные в данном документе соединения могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в разнообразных изомерных

формах, например, в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Например, описанные в данном документе соединения могут быть в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут быть в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates u Resolutions* (Wiley Interscience, Нью-Йорк, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе как отдельные изомеры, по существу, свободные от других изомеров и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров.

**[0025]** «Энантиомерный избыток» («э. и.») или «% энантиомерного избытка» («% э. и.») композиции, используемый в данном документе, относится к избытку одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру, присутствующему в композиции. Например, композиция может содержать 90% одного энантиомера, *например*, S энантиомера, и 10% другого энантиомера, *т. е.*, R энантиомера.

$$e.e. = (90-10)/100 = 80\%.$$

**[0026]** Таким образом, композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, имеет энантиомерный избыток 80%.

**[0027]** Используемый в данном документе термин «диастереомерный избыток» («д. и.») или «% диастереомерного избытка» («% д. и.») композиции относится к избытку одного диастереомера по отношению к одному или более различным диастереомерам, присутствующим в композиции. Например, композиция может содержать 90% одного диастереомера и 10% одного или других различных диастереомеров..

$$d. i. = (90-10)/100 = 80\%.$$

**[0028]** Таким образом, считается, что композиция, содержащая 90% одного диастереомера и 10% одного или более различных диастереомеров, имеет диастереомерный избыток 80%.

**[0029]** В альтернативном варианте осуществления описанные в данном документе соединения могут также содержать одну или более изотопных замен. Например, водород может представлять собой <sup>2</sup>H (D или дейтерий) или <sup>3</sup>H (T или тритий); углерод может представлять собой, например, <sup>13</sup>C или <sup>14</sup>C; кислород может представлять собой, например,

$^{18}\text{O}$ ; азот может представлять собой, например,  $^{15}\text{N}$  и тому подобное. В других вариантах осуществление конкретный изотоп (*например*,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$  или  $^{15}\text{N}$ ) может составлять по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,9% от общего содержания изотопов элемента, который занимает определенное положение в соединении.

**[0030]** В формуле  представляет собой одинарную связь, где стереохимия фрагментов, непосредственно присоединенных к ней, не указана.

**[0031]** Когда указан диапазон значений, он должен охватывать каждое значение и поддиапазон в пределах диапазона. Например, предусмотрено, что « $\text{C}_{1-6}$  алкил» охватывает  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{C}_{1-5}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ ,  $\text{C}_{1-2}$ ,  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}_{2-5}$ ,  $\text{C}_{2-4}$ ,  $\text{C}_{2-3}$ ,  $\text{C}_{3-6}$ ,  $\text{C}_{3-5}$ ,  $\text{C}_{3-4}$ ,  $\text{C}_{4-6}$ ,  $\text{C}_{4-5}$  и  $\text{C}_{5-6}$  алкил.

**[0032]** Следующие термины предназначены для того, чтобы иметь значения, представленные ниже, и полезны для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения. При описании изобретения, которое может включать соединения, фармацевтические композиции, содержащие подобные соединения, и способы применения подобных соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Также следует понимать, что при описании в данном документе любой из фрагментов, определенных ниже, может быть замещен множеством заместителей, и что соответствующие определения предназначены для включения таких замещенных фрагментов в их объем, как изложено ниже. Если не указано иное, термин «замещенный» следует определять, как изложено ниже. Следует также понимать, что термины «группы» и «радикалы» могут считаться взаимозаменяемыми при использовании в данном документе. *Формы* единственного числа могут использоваться здесь для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) из грамматических объектов. В качестве примера «аналог» означает один аналог или более чем один аналог.

**[0033]** Термин «ненасыщенная связь» относится к двойной или тройной связи.

**[0034]** Термин «ненасыщенный» или «частично ненасыщенный» относится к фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь.

**[0035]** Термин «насыщенный» относится к фрагменту, который не содержит двойной или тройной связи, т. е., фрагмент содержит только одинарные связи.

**[0036]** Прикрепление суффикса «-ен» к группе указывает, что группа представляет собой двухвалентный фрагмент, например, алкилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкила, алкенилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкенила, алкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкила, гетероалкилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкилена, гетероалкенилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкенила, гетероалкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкинила, карбоциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент карбоциклила, гетероциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероциклила, арилен представляет собой двухвалентный фрагмент арила, гетероарилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероарила.

**[0037]** Термин «азидо» относится к радикалу  $-N_3$ .

**[0038]** «Алифатическая» относится к алкильной, алкенильной, алкинильной или карбоциклильной группе, как определено в данном документе.

**[0039]** «Циклоалкилалкил» относится к алкильному радикалу, в котором алкильная группа замещена циклоалкильной группой. Типичные циклоалкилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, циклооктилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил, циклогептилэтил и циклооктилэтил и т. п.

**[0040]** «Гетероциклилалкил» относится к алкильному радикалу, в котором алкильная группа замещена гетероциклильной группой. Типичные гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, пирролидинилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пирролидинилэтил, пиперидинилэтил, пиперазинилэтил, морфолинилэтил и т. п.

**[0041]** «Аралкил» или «арилалкил» представляет собой подмножество алкила и арила, как определено в настоящем документе, и относится к необязательно замещенной алкильной группе, замещенной необязательно замещенной арильной группой.

**[0042]** «Алкил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, которая имеет от 1 до 20 атомов углерода (« $C_{1-20}$  алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 12 атомов углерода (« $C_{1-12}$  алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 10 атомов углерода (« $C_{1-10}$  алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 9 атомов углерода (« $C_{1-9}$  алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода (« $C_{1-8}$  алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения

алкильная группа имеет от 1 до 7 атомов углерода («C<sub>1-7</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода («C<sub>1-6</sub> алкил», также упоминается в данном документе как «низший алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода («C<sub>1-5</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода («C<sub>1-4</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода («C<sub>1-3</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода («C<sub>1-2</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 1 атом углерода («C<sub>1</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 2–6 атомов углерода («C<sub>2-6</sub> алкил»). Примеры C<sub>1-6</sub> алкильных групп включают метил (C<sub>1</sub>), этил (C<sub>2</sub>), н-пропил (C<sub>3</sub>), изопропил (C<sub>3</sub>), н-бутил (C<sub>4</sub>), *трет*-бутил (C<sub>4</sub>), втор-бутил (C<sub>4</sub>), изо-бутил (C<sub>4</sub>), н-пентил (C<sub>5</sub>), 3-пентанил (C<sub>5</sub>), амил (C<sub>5</sub>), неопентил (C<sub>5</sub>), 3-метил-2-бутанил (C<sub>5</sub>), третичный амил (C<sub>5</sub>) и н-гексил (C<sub>6</sub>). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C<sub>7</sub>), н-октил (C<sub>8</sub>) и тому подобные. Если не указано иное, каждый пример алкильной группы является независимо необязательно замещенным, *т. е.*, незамещенным («незамещенный алкил») или замещенным («замещенный алкил») одним или более заместителями; например, 1–5 заместителями, 1–3 заместителями или 1 заместителем. В конкретном варианте осуществления изобретения алкильная группа является незамещенным C<sub>1-10</sub> алкилом (*например*, –CH<sub>3</sub>). В конкретном варианте осуществления изобретения алкильная группа является замещенным C<sub>1-10</sub> алкилом. Общие сокращения алкила включают Me (–CH<sub>3</sub>), Et (–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), <sup>*iso*</sup>Pr (–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), <sup>*n*</sup>Pr (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), <sup>*n*</sup>Bu (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) или <sup>*iso*</sup>Bu (–CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**[0043]** «Алкилен» относится к алкильной группе, в которой два атома водорода удалены с образованием двухвалентного радикала, и которая может быть замещенной или незамещенной. Незамещенные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, метилен (–CH<sub>2</sub>–), этилен (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), пропилен (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), бутилен (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), пентилен (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), гексилен (–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–) и тому подобное. Иллюстративные примеры замещенных алкиленовых групп, например, замещенных одной или более алкильными группами (метил), включают, но не ограничиваются ими, замещенный метилен (–CH(CH<sub>3</sub>)–, (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–), замещенный этилен (–CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)–, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–), замещенный пропилен (–CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)–, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–) и тому подобное. Если указан диапазон или количество атомов углерода для конкретной алкиленовой группы, подразумевается, что

диапазон или число относится к диапазону или количеству атомов углерода в неразветвленной двухвалентной углеродной цепи. «Алкиленовые» группы могут быть замещенными или незамещенными одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

**[0044]** В контексте данного документа «алкенил» относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей 2–20 атомов углерода, одну или более двойных углерод-углеродных связей (*например*, 1, 2, 3 или 4 двойных углерод-углеродных связей), и необязательно одну или более тройных углерод-углеродных связей (*например*, 1, 2, 3 или 4 тройных углерод-углеродных связей) («C<sub>2-20</sub> алкенил»). В определенных вариантах осуществления алкенил не содержит тройных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2–10 атомов углерода («C<sub>2-10</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода («C<sub>2-9</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C<sub>2-8</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода («C<sub>2-7</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C<sub>2-6</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C<sub>2-5</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C<sub>2-4</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C<sub>2-3</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2 атома углерода («C<sub>2</sub> алкенил»). Одна или более двойных углерод-углеродных связей могут быть внутренними (*например*, в 2-бутениле) или концевыми (*например*, в 1-бутениле). Примеры C<sub>2-4</sub> алкенильных групп включают этенил (C<sub>2</sub>), 1-пропенил (C<sub>3</sub>), 2-пропенил (C<sub>3</sub>), 1-бутенил (C<sub>4</sub>), 2-бутенил (C<sub>4</sub>), бутаденил (C<sub>4</sub>) и тому подобные. Примеры C<sub>2-6</sub> алкенильных групп включают в себя вышеупомянутые C<sub>2-4</sub> алкенильные группы, а также пентенил (C<sub>5</sub>), пентаденил (C<sub>5</sub>), гексенил (C<sub>6</sub>) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C<sub>7</sub>), октенил (C<sub>8</sub>), октатриенил (C<sub>8</sub>) и тому подобные. Если не указано иное, каждый случай алкенильной группы независимо необязательно замещен, *т. е.* незамещен («незамещенный алкенил») или замещен («замещенный алкенил») одним или более заместителями, *например*, *например*, 1–5 заместителями, 1–3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления изобретений, алкенильная группа является незамещенным C<sub>2-10</sub> алкенилом. В конкретных вариантах осуществления изобретений, алкенильная группа является незамещенным C<sub>2-10</sub> алкенилом.

**[0045]** «Алкинил» относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей 2–20 атомов углерода, одну или более тройных углерод-углеродных связей (*например*, 1, 2, 3 или 4 тройных углерод-углеродных связей), и необязательно одну или более двойных углерод-углеродных связей (*например*, 1, 2, 3 или 4 двойных углерод-углеродных связей) («C<sub>2-20</sub> алкинил»). В определенных вариантах осуществления алкинил не содержит двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2–10 атомов углерода («C<sub>2-10</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода («C<sub>2-9</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C<sub>2-8</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода («C<sub>2-7</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C<sub>2-6</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C<sub>2-5</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C<sub>2-4</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C<sub>2-3</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2 атома углерода («C<sub>2</sub> алкинил»). Одна или более тройных углерод-углеродных связей может быть внутренней (*например*, в 2-бутиниле) или концевой (*например*, в 1-бутиниле). Примеры C<sub>2-4</sub> алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C<sub>2</sub>), 1-пропинил (C<sub>3</sub>), 2-пропинил (C<sub>3</sub>), 1-бутинил (C<sub>4</sub>), 2-бутинил (C<sub>4</sub>) и тому подобное. Примеры C<sub>2-6</sub> алкинильных групп включают вышеупомянутые C<sub>2-4</sub> алкинильные группы а также пентинил (C<sub>5</sub>), гексинил (C<sub>6</sub>) и тому подобное. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C<sub>7</sub>), октинил (C<sub>8</sub>) и тому подобное. Если не указано иное, каждый пример алкинильной группы является независимо необязательно замещенным, *т. е.*, незамещенным («незамещенный алкинил») или замещенным («замещенный алкинил») одним или более заместителями; *например*, 1–5 заместителями, 1–3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах реализации изобретений, алкинильная группа является незамещенным C<sub>2-10</sub> алкинилом. В определенных вариантах реализации изобретений алкинильная группа представляет собой C<sub>2-10</sub> алкинил.

**[0046]** В контексте данного документа термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, как определено в данном описании, которая дополнительно содержит 1 или более (*например*, 1, 2, 3 или 4) гетероатома (*например*, кислород, серу, азот, бор, кремний, фосфор) в исходной цепи, где один или более гетероатомов вставлены между соседними

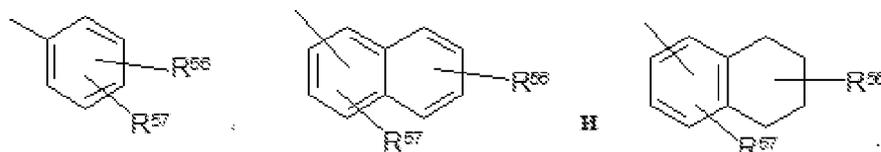
атомами углерода в исходной углеродной цепи и/или один или более гетероатомов вставлены между атомом углерода и исходной молекулой, *т. е.* между точкой прикрепления. В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа относится к насыщенному группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC<sub>1-10</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 9 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC<sub>1-9</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 8 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC<sub>1-8</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 7 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC<sub>1-7</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома («гетероC<sub>1-6</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома («гетероC<sub>1-5</sub> алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1–4 атома углерода и 1 или 2 гетероатома («гетероC<sub>1-4</sub> алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1–3 атома углерода и 1 гетероатом («гетероC<sub>1-3</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 2 атомов углерода и 1 гетероатом («гетероC<sub>1-2</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1 атом углерода и 1 гетероатом («гетероC<sub>1</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома («гетероC<sub>2-6</sub> алкил»). Если не указано иное, каждый случай гетероалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероалкил») или замещенным («замещенный гетероалкил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа представляет собой незамещенный гетероC<sub>1-10</sub> алкил. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа представляет собой замещенный гетероC<sub>1-10</sub> алкил. Иллюстративные примеры гетероалкильных групп включают: –CH<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), –CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**[0047]** «Арил» относится к радикальной моноциклической или полициклической

(например, бициклической или трициклической)  $4n+2$  ароматической кольцевой системе (например, которая имеет 6, 10 или 14  $\pi$  электронов разделенных в циклической системе) имеющей 6–14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, входящих в ароматическую кольцевую систему («C<sub>6–14</sub> арил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет шесть кольцевых атомов углерода («C<sub>6</sub> арил»; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет десять кольцевых атомов углерода («C<sub>10</sub> арил»; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет четырнадцать кольцевых атомов углерода («C<sub>14</sub> арил»; например, антрацил). «Арил» также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более карбоциклической или гетероциклической группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в арильной кольцевой системе. Конкретные арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил. Если не указано иное, каждый случай арильной группы является независимо необязательно замещенным *m. e.* незамещенным («незамещенный арил») или замещенным («замещенный арил») одним или более заместителями. В конкретных вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой незамещенный C<sub>6–14</sub> арил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный C<sub>6–14</sub> арил.

**[0048]** В определенных вариантах осуществления, арильная группа, замещенная одной или более группами, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкила, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> галогеналкила, циано, гидроксид, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкокси и амина.

**[0049]** Примеры типичных замещенных арилов включают следующие



где один из R<sup>56</sup> и R<sup>57</sup> может представлять собой водород и по меньшей мере один из R<sup>56</sup> и R<sup>57</sup>, каждый независимо, выбран из C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкила, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> галогеналкила, 4–10-членного гетероцикла, алканоила, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкокси, гетероарилокси, алкиламино, ариламино, гетероариламино, NR<sup>58</sup>COR<sup>59</sup>, NR<sup>58</sup>SOR<sup>59</sup> NR<sup>58</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>59</sup>, COOалкила, COOарила, CONR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, CONR<sup>58</sup>OR<sup>59</sup>, NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, S-алкила, SOалкила, SO<sub>2</sub>алкила, Сарила, SOарила, SO<sub>2</sub>арила; или R<sup>56</sup> и R<sup>57</sup> может быть соединен с образованием циклического кольца (насыщенного или ненасыщенного) из 5–8 атомов, необязательно содержащего один или

более гетероатомов, выбранных из группы N, O или S. R<sup>60</sup> и R<sup>61</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> галогеналкил, C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, 4–10-членный гетероциклил, C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил, замещенный C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил, 5–10-членный гетероарил или замещенный 5–10-членный гетероарил.

**[0050]** «Конденсированный арил» относится к арилу, у которого два атома углерода в кольце являются общими со вторым арильным или гетероарильным кольцом или с карбоциклильным или гетероциклильным кольцом.

**[0051]** «Гетероарил» относится к радикалу 5–10-членной моноциклической или бициклической 4n+2 ароматической кольцевой системой (*например*, имеющей 6 или 10 π электронов разделенных в циклической системе), имеющей кольцевые атомы углерода и 1–4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5–10-членный гетероарил»). В гетероарильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азот, если позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более карбоциклильной или гетероциклильной группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца продолжает обозначать число членов кольца в гетероарильной кольцевой системе «Гетероарил» также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях, количество членов кольца обозначает количество членов кольца в конденсированной (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. В бициклических гетероарильных группах, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (*например*, индолил, хинолинил, карбазолил и тому подобное), точка присоединения может находиться на любом кольце, то есть на кольце с гетероатомом (*например*, 2-индолил) или кольце, которое не содержит гетероатом (*например*, 5-индолил).

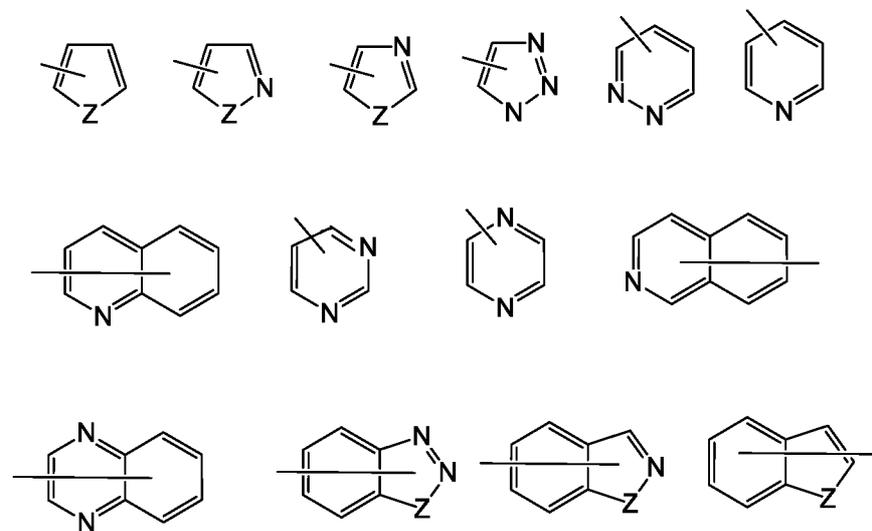
**[0052]** В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5–10 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–4 кольцевых гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5–10 членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5–8 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую

кольцевые атомы углерода и 1–4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5–8 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-6 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения 5–6 членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5–6 членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5–6 членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, каждый случай гетероарильной группы является независимо необязательно замещенным *m*. *e.* незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа является незамещенным 5–14-членным гетероарилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа является замещенным 5–14 членным гетероарилом. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой бициклическую 8–12 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–6 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («8–12 членный бициклический гетероарил»). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 8–10 членную бициклическую неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–6 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («8–10 членный бициклический гетероарил»). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 9–10 членную бициклическую неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–6 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («9–10 членный бициклический гетероарил»). Если не указано иное, каждый пример гетероарильной группы является незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой незамещенный 5–14 членный

гетероарил. В определенных вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой замещенный 5–14 членный гетероарил.

**[0053]** Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиофенил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих четыре гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Иллюстративный пример 6-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включает, без ограничения, пиридинил. Иллюстративный пример 6-членные гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничений, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих три или четыре гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил, соответственно. Иллюстративные примеры 7-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включает, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные примеры 5,6-бициклических гетероарильных групп, включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизуфуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Типичные 6,6-бициклические гетероарильные группы включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил.

**[0054]** Примеры представителей гетероариллов включают в себя следующие:



где каждый Z выбирают из карбонила, N, NR<sup>65</sup>, O и S; и R<sup>65</sup> независимо представляет собой

водород, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкил, 4–10-членный гетероцикл, C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил и 5–10-членный гетероарил.

**[0055]** В описанных в данном документе структурах заместитель, присоединенный к полициклической (*например*, бициклический или трициклический) циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил со связью, которая охватывает два или более колец, означает, что заместитель может быть присоединен в любом положении в каждом из колец.

**[0056]** «Гетероаралкил» или «гетероарилалкил» представляет собой подмножество «алкил» и относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где точка присоединения находится на алкильном фрагменте

**[0057]** Термин «карбоцикл» или «карбоциклический» относится к радикалу неароматической моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической углеводородной кольцевой системы, имеющей 3–14 атомов углерода в кольце («C<sub>3-14</sub> карбоцикл») и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. Карбоциклильные группы включают полностью насыщенные кольцевые системы (*например*, циклоалкилы), и частично насыщенные кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых атомов углерода («C<sub>3-10</sub> карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа содержит от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C<sub>3-8</sub> карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа содержит от 3 до 7 кольцевых атомов углерода («C<sub>3-7</sub> карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа содержит от 3 до 6 кольцевых атомов углерода («C<sub>3-6</sub> карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа содержит от 4 до 6 кольцевых атомов углерода («C<sub>4-6</sub> карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа содержит от 5 до 6 кольцевых атомов углерода («C<sub>5-6</sub> карбоцикл»). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов углерода («C<sub>5-10</sub> карбоцикл»). Иллюстративные примеры C<sub>3-6</sub> карбоциклильных групп включают, без ограничения, циклопропил (C<sub>3</sub>), циклопропенил (C<sub>3</sub>), циклобутил (C<sub>4</sub>), циклобутенил (C<sub>4</sub>), циклопентил (C<sub>5</sub>), циклопентенил (C<sub>5</sub>), циклогексил (C<sub>6</sub>), циклогексенил (C<sub>6</sub>), циклогесадиенил (C<sub>6</sub>) и тому подобное. Иллюстративные примеры C<sub>3-8</sub> карбоциклильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C<sub>3-6</sub> карбоциклильные группы, также как циклогептил (C<sub>7</sub>), циклогептенил (C<sub>7</sub>), циклогептадиенил (C<sub>7</sub>), циклогептатриенил (C<sub>7</sub>), циклооктил (C<sub>8</sub>), циклооктенил (C<sub>8</sub>), бицикло[2.2.1]гептанил (C<sub>7</sub>), бицикло[2.2.2]октанил (C<sub>8</sub>) и тому подобное. Иллюстративные примеры C<sub>3-10</sub> карбоциклильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C<sub>3-8</sub> карбоциклильные группы, также как циклононил (C<sub>9</sub>), циклононенил (C<sub>9</sub>), циклодецил

(C<sub>10</sub>), циклодецил (C<sub>10</sub>), октагидро-1H-инденил (C<sub>9</sub>), декагидронафталинил (C<sub>10</sub>), спиро[4.5]деканил (C<sub>10</sub>) и тому подобное.

**[0058]** Как показывают приведенные выше примеры, в определенных вариантах реализации карбоциклическая группа является либо моноциклической («моноциклический карбоциклил»), либо полициклической (например, содержащей конденсированную, мостиковую или спиро-кольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический карбоциклил») или трициклическая система («трициклический карбоциклил»)) и может быть насыщенной или может содержать одну или более углерод-углеродных двойных или тройных связей. «Карбоциклил» также включает кольцевые системы, в которых карбоциклическое кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными или гетероарил группами, где точка присоединения находится на карбоциклическом кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе. Если не указано иное, каждый пример карбоциклической группы независимо является незамещенным («незамещенный карбоциклил») или замещенным («замещенный карбоциклил») одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклическая группа представляет собой незамещенный C<sub>3-14</sub> карбоциклил. В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклическая группа представляет собой замещенный C<sub>3-14</sub> карбоциклил.

**[0059]** Используемый в данном документе термин «циклоалкил» включает насыщенные циклические, бициклические, трициклические или полициклические углеводородные группы, содержащие 3–14 атомов углерода, содержащие указанное количество колец и атомов углерода (например, C<sub>3-14</sub> моноциклический, C<sub>4-14</sub> бициклический, C<sub>5-14</sub> трициклический или C<sub>6-14</sub> полициклический циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» представляет собой моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический циклоалкил имеет 3–14 кольцевых атомов углерода («C<sub>3-14</sub> моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 3–10 атомов углерода («C<sub>3-10</sub> моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 3–8 атомов углерода («C<sub>3-8</sub> моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 3–6 атомов углерода («C<sub>3-6</sub> моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 4–6 атомов углерода («C<sub>4-6</sub> моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения

моноциклическая циклоалкильная группа имеет 5–6 атомов углерода («C<sub>5-6</sub> моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 5–10 атомов углерода («C<sub>5-10</sub> моноциклический циклоалкил»). Примеры моноциклических C<sub>5-6</sub> циклоалкильных групп включают циклопентил (C<sub>5</sub>) и циклогексил (C<sub>6</sub>). Примеры C<sub>3-6</sub> циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C<sub>5-6</sub> циклоалкильные группы, а также циклопропил (C<sub>3</sub>) и циклобутил (C<sub>4</sub>). Примеры C<sub>3-8</sub> циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C<sub>3-6</sub> циклоалкильные группы, а также циклогептил (C<sub>7</sub>) и циклооктил (C<sub>8</sub>).

**[0060]** В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» представляет собой бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления бициклический циклоалкил имеет 4–14 кольцевых атомов углерода («C<sub>4-14</sub> бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 4–12 атомов углерода («C<sub>4-12</sub> бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 4–10 атомов углерода («C<sub>4-10</sub> бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 5–10 атомов углерода («C<sub>5-10</sub> бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 6–10 атомов углерода («C<sub>6-10</sub> бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 8–10 атомов углерода («C<sub>8-10</sub> бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 7–9 атомов углерода («C<sub>7-9</sub> бициклический циклоалкил»). Примеры бициклических циклоалкилов включают бицикло[1.1.0]бутан (C<sub>4</sub>), бицикло[1.1.1]пентан (C<sub>5</sub>), спиро[2.2]пентан (C<sub>5</sub>), бицикло[2.1.0]пентан (C<sub>5</sub>), бицикло[2.1.1]гексан (C<sub>6</sub>), бицикло[3.1.0]гексан (C<sub>6</sub>), спиро[2.3]гексан (C<sub>6</sub>), бицикло[2.2.1]гептан (норборнан) (C<sub>7</sub>), бицикло[3.2.0]гептан (C<sub>7</sub>), бицикло[3.1.1]гептан (C<sub>7</sub>), бицикло[3.1.1]гептан (C<sub>7</sub>), бицикло[4.1.0]гептан (C<sub>7</sub>), спиро[2.4]гептан (C<sub>7</sub>), спиро [3.3] гептан (C<sub>7</sub>), бицикло[2.2.2]октан (C<sub>8</sub>), бицикло[4.1.1]октан (C<sub>8</sub>)октагидропентален (C<sub>8</sub>), бицикло[3.2.1]октан (C<sub>8</sub>), бицикло[4.2.0]октан (C<sub>8</sub>), спиро[2.5]октан (C<sub>8</sub>), спиро[3.4]октан (C<sub>8</sub>), бицикло[3.3.1]нонан (C<sub>9</sub>), октагидро-1H-инден (C<sub>9</sub>), бицикло[4.2.1]нонан (C<sub>9</sub>), спиро[3.5]нонан (C<sub>9</sub>), спиро[4.4]нонан (C<sub>9</sub>), бицикло[3.3.2]декан (C<sub>10</sub>), бицикло[4.3.1]декан (C<sub>10</sub>), спиро[4.5]декан (C<sub>10</sub>), бицикло[3.3.3]ундекан (C<sub>11</sub>), декагидронафталин (C<sub>10</sub>), бицикло[4.3.2]ундекан (C<sub>11</sub>), спиро[5.5]ундекан (C<sub>11</sub>) и бицикло[4.3.3]додекан (C<sub>12</sub>).

**[0061]** В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» представляет собой

трициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления бициклический циклоалкил имеет 6–14 кольцевых атомов углерода («C<sub>6–14</sub> трициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения трициклическая циклоалкильная группа имеет 8–12 атомов углерода («C<sub>8–12</sub> трициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения трициклическая циклоалкильная группа имеет 10–12 атомов углерода («C<sub>10–12</sub> трициклический циклоалкил»). Примеры трициклических циклоалкилов включают адамантин (C<sub>12</sub>).

Если не указано иное, каждый пример циклоалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный циклоалкил») или замещенным («замещенный циклоалкил») с одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C<sub>3–14</sub> циклоалкил. В определенных вариантах реализации изобретений циклоалкильная группа представляет собой замещенный C<sub>3–14</sub> циклоалкил.

**[0062]** «Гетероциклил» или «гетероциклический» относится к радикалу 3–10-членной неароматической кольцевой системы, содержащей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния («3–10-членный гетероциклил»). В гетероциклильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероциклильная группа может быть либо моноциклической («моноциклический гетероциклил»), либо конденсированной, соединенной мостиковой связью или спиро-кольцевой системой, такой как бициклическая система («бициклический гетероциклил») и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероциклил» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклильными группами, где точка присоединения находится либо на карбоциклильном, либо на гетероциклильном кольце, или кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероциклической кольцевой системе. Если не указано иное, каждый пример гетероциклила является независимо необязательно замещенным *m* .e. незамещенным («незамещенный гетероциклил») или замещенным («замещенный гетероциклил») одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая

группа представляет собой незамещенный 3–10 членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа является замещенным 3–10 членным гетероциклом.

**[0063]** В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5–10 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния («5–10 членный гетероцикл»). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5–8 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–4 кольцевых гетероатома, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5–8 членный гетероцикл»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5–6 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1–4 кольцевых гетероатома, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5–6 членный гетероцикл»). В некоторых вариантах осуществления изобретения 5–6 членный гетероцикл имеет 1–3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5–6 членный гетероцикл имеет 1–2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5–6 членный гетероцикл имеет один кольцевой атом, выбранный из азота, кислорода и серы.

**[0064]** Типичные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азиридины, оксиранилы, тиоренилы. Иллюстративный пример 4-членного гетероциклического группы, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азетидины, оксетаны и тиетаны. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофураны, дигидрофураны, тетрагидропирролы, дигидропирролы, пирролидины, дигидропирролы и пирролы-2,5-дионы. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланы, оксасульфураны, дисульфураны и оксазолины-2-оны. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазины, оксадиазолины и триадиазолины. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пиперидины, тетрагидропиранины, дигидропиридины и тианы. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, пиперазины,

морфолинил, дитианил, диоксанил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, триазинанил. Иллюстративные примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, конденсированных с С<sub>6</sub> арильным кольцом (также называемые в данном документе 5,6-бициклическим гетероциклическим кольцом), включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и тому подобное. Примеры бициклических гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридинил, декагидро-1,8-нафтиридинил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[е][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролил, 5,6-дигидро-4Н-фууро[3,2-b]пирролил, 6,7-дигидро-5Н-фууро[3,2-b]пиранил, 5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3 -с]пиранил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидрофууро[3,2-с]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинил и т. п. Типичные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемым здесь 6,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включает, без ограничения, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

**[0065]** «Азотсодержащая гетероциклическая» группа означает 4–7-членную неароматическую циклическую группу, содержащую, по меньшей мере один атом азота, например, но без ограничения, морфолин, пиперидин (*например*, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (*например*, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), азетидин, пирролидон, имидазолин, имидазолидинон, 2-пиразолин, пиразолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Конкретные примеры включают азетидин, пиперидон и пиперазон.

**[0066]** «Гетеро» при использовании для описания соединения или группы, присутствующей в соединении, означает, что один или более атомов углерода в соединении или группе были заменены гетероатомом азота, кислорода или серы. Гетеро может

применяться к любой из гидрокарбильных групп, описанных выше, такой как алкил, *например*, гетероалкил, циклоалкил, *например*, гетероциклил, арил, *например*, гетероарил, циклоалкенил, *например*, циклогетероалкенил, и т. п., содержащие 1–5, в частности 1–3 гетероатома.

**[0067]** «Ацил» относится к радикалу  $-C(=O)R^{20}$ , где  $R^{20}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный карбоциклил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, как определено в данном документе. «Алканойл» представляет собой ацильную группу, где  $R^{20}$  представляет собой группу, отличную от водорода. Типичные ацильные группы включают, но не ограничиваются ими, формил ( $-CHO$ ), ацетил ( $-C(=O)CH_3$ ), циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил ( $-C(=O)Ph$ ), бензилкарбонил ( $-C(=O)CH_2Ph$ ),  $-C(O)-C_1-C_8$  алкил,  $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-C(O)-(CH_2)_t(5--10$  членный гетероарил),  $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$  циклоалкил) и  $-C(O)-(CH_2)_t(4--10$  членный гетероциклил), где  $t$  равно целому числу от 0 до 4. В определенных вариантах реализации  $R^{21}$  представляет собой  $C_1-C_8$  алкил, замещенный галогеном или гидрокси; или  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, 4--10 членный гетероциклил,  $C_6-C_{10}$  арил, арилалкил, 5--10 членный гетероарил или гетероарилалкил, каждый из которых замещен незамещенным  $C_1-C_4$  алкилом, галогеном, незамещенным  $C_1-C_4$  алкокси, незамещенным  $C_1-C_4$  галогеналкилом, незамещенным  $C_1-C_4$  гидроксиалкилом или незамещенным  $C_1-C_4$  галогеналкокси или гидрокси.

**[0068]** Термин «аминоалкил» относится к замещенной алкильной группе, в которой один или более атомов водорода независимо заменены группой  $-NH_2$ .

**[0069]** Термин «гидроксиалкил» относится к замещенной алкильной группе, в которой один или более атомов водорода независимо заменены группой  $-OH$ .

**[0070]** Термины «алкиламино» и «диалкиламино» относятся к радикалу  $-NH(алкил)$  и  $-N(алкил)_2$ , соответственно. В некоторых вариантах осуществления алкиламино представляет собой  $-NH(C_1-C_4$  алкил). В некоторых вариантах осуществления алкиламино представляет собой метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, *n*-бутиламино, *изо*-бутиламино, *втор*-бутиламино или *трет*-бутиламино. В некоторых вариантах осуществления диалкиламино представляет собой  $-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ . В некоторых вариантах осуществления диалкиламино представляет собой диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, метилизопропиламино, метилбутиламино, метилизобутиламино или метилтретбутиламино.

**[0071]** Термин «арилокси» относится к радикалу  $-O-арил$ . В некоторых вариантах

осуществления арилокси-группа представляет собой фенокси.

**[0072]** Термин «галогеналкокси» относится к алкоксиструктурам, которые замещены одной или более галогеновыми группами или их комбинациями. Например, термин «фторалкокси» включает галогеналкоксигруппы, в которых галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппы представляют собой дифторметокси и трифторметокси.

**[0073]** «Алкокси» относится к группе  $-OR^{29}$ , где  $R^{29}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный карбоциклл, замещенный или незамещенный гетероциклл, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Конкретными алкоксигруппами являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. Конкретные алкоксигруппы представляют собой низшие алкокси, т. е. от 1 до 6 атомами углерода. Другие конкретные алкоксигруппы содержат от 1 до 4 атомов углерода.

**[0074]** В определенных вариантах реализации  $R^{29}$  представляет собой группу, которая имеет 1 или более заместителей, например 1–5 заместителей, и в частности 1–3 заместителя, в частности 1 заместитель, выбранный из группы, состоящей из amino, замещенного amino,  $C_6$ – $C_{10}$  арила, арилокси, карбонила, циано,  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкила, 4–10-членного гетероциклила, галогена, 5–10-членного гетероарила, гидроксила, нитро, тиоалкокси, тиоарилокси, тиола, алкил-S(O)-, арил-S(O)-, алкил-S(O)<sub>2</sub>- и арил-S(O)<sub>2</sub>-. Примеры «замещенных алкокси» групп включают, но не ограничиваются ими,  $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-O-(CH_2)_t(5-10-членный гетероарил)$ ,  $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$  циклоалкил) и  $-O-(CH_2)_t(4-10-членный гетероциклл)$ , где  $t$  равно целому числу 0–4, а любые арильные, гетероарильные, циклоалкильные или гетероциклильные группы могут сами быть замещенными незамещенным  $C_1$ – $C_4$  алкилом, галогеном, незамещенным  $C_1$ – $C_4$  алкокси, незамещенным  $C_1$ – $C_4$  галогеналкилом, незамещенным  $C_1$ – $C_4$  гидроксиалкилом или незамещенным  $C_1$ – $C_4$  галогеналкокси или гидрокси. Конкретными примерами групп «замещенного алкокси» являются  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2Ph$ ,  $-OCH_2$ -циклопропил,  $-OCH_2CH_2OH$  и  $-OCH_2CH_2NMe_2$ .

**[0075]** «Амино» соответствует радикалу  $-NH_2$ .

**[0076]** «Оксо группа» относится к  $-C(=O)-$ .

**[0077]** «Замещенный amino» относится к аминогруппе формулы  $-N(R^{38})_2$ , где  $R^{38}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или

незамещенный карбоциклил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, или аминокзащитная группа, в которой хотя бы один из  $R^{38}$  не представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, каждый  $R^{38}$  является независимо выбранным из водорода,  $C_1-C_8$  алкила,  $C_3-C_8$  алкенила,  $C_3-C_8$  алкинила,  $C_6-C_{10}$  арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила, или  $C_3-C_{10}$  циклоалкила; или  $C_1-C_8$  алкила, замещенного галогеном или гидроксидом;  $C_3-C_8$  алкенила, замещенного галогеном или гидроксидом;  $C_3-C_8$  алкинила, замещенного галогеном или гидроксидом, или  $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t(5-10$ -членный гетероарил),  $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$  циклоалкил), или  $-(CH_2)_t(4-10$ -членный гетероциклил), где  $t$  представляет собой целое число 0-8, каждый из которых замещен незамещенным  $C_1-C_4$  алкилом, галогеном, незамещенным  $C_1-C_4$  алкоксидом, незамещенным  $C_1-C_4$  галогеналкилом, незамещенным  $C_1-C_4$  гидроксидалкилом, или незамещенным  $C_1-C_4$  галогеналкоксидом или гидроксидом; или обе  $R^{38}$  группы объединены с образованием алкиленовой группы.

**[0078]** Примеры «замещенных амино» групп включают, но не ограничиваются ими,  $-NR^{39}-C_1-C_8$  алкил,  $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-NR^{39}-(CH_2)_t(5-10$ -членный гетероарил),  $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$  циклоалкил) и  $-NR^{39}-(CH_2)_t(4-10$ -членный гетероциклил), где  $t$  равно целому числу 0-4, например 1 или 2, каждый  $R^{39}$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_8$  алкил; и любые присутствующие алкильные группы могут сами быть замещенными галогеном, замещенным или незамещенным амино или гидроксидом; и любые присутствующие арильная, гетероарильная, циклоалкильная или гетероциклильная группы могут сами быть замещены незамещенным  $C_1-C_4$  алкилом, галогеном, незамещенным  $C_1-C_4$  алкоксидом, незамещенным  $C_1-C_4$  галогеналкилом, незамещенным  $C_1-C_4$  гидроксидалкилом или незамещенным  $C_1-C_4$  галогеналкоксидом или гидроксидом. Во избежание сомнений термин «замещенный амино» включает группы алкиламино, замещенного алкиламино, алкилариламино, замещенного алкилариламино, ариламино, замещенного ариламино, диалкиламино и замещенного диалкиламино, как определено ниже. Замещенный амино включает как монозамещенную амино-, так и дизамещенную аминогруппы.

**[0079]** В определенных вариантах осуществления изобретения заместитель, присутствующий у атома азота, представляет собой азотзащитную группу (также называемую в данном документе «аминозащитной группой»). Азотзащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки. Азотзащитные группы включают, но не ограничиваются ими,  $-OH$ ,  $-OR^{aa}$ ,  $-N(R^{cc})_2$ ,  $-C(=O)R^{aa}$ ,  $-C(=O)N(R^{cc})_2$ ,

$-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $\text{C}_{1-10}$  алкильной (например, аралкил, гетероаралкил),  $\text{C}_{2-10}$  алкенильной,  $\text{C}_{2-10}$  алкинильной, гетеро $\text{C}_{1-10}$  алкильной, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкенильной, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкинильной,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклической, 3–14 членной гетероциклической,  $\text{C}_{6-14}$  арильной и 5–14 членной гетероарильной групп, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{dd}}$  и где  $\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $\text{R}^{\text{bb}}$ ,  $\text{R}^{\text{cc}}$  и  $\text{R}^{\text{dd}}$  являются такими, как определено в данном документе;

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{aa}}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-10}$  алкила,  $\text{C}_{1-10}$  пергалогеналкила,  $\text{C}_{2-10}$  алкенила,  $\text{C}_{2-10}$  алкинила, гетеро $\text{C}_{1-10}$  алкила, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкенила, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкинила,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклила, 3–14 членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$  арила и 5–14 членного гетероарила, или две группы  $\text{R}^{\text{aa}}$  соединены с образованием 3–14-членного гетероциклила или 5–14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{dd}}$ ;

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{bb}}$  независимо выбирают из водорода,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$ ,  $-\text{C}_{1-10}$  алкила,  $-\text{C}_{1-10}$  пергалогеналкила,  $\text{C}_{2-10}$  алкенила,  $\text{C}_{2-10}$  алкинила, гетеро $\text{C}_{1-10}$  алкила, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкенила, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкинила,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклила, 3–14 членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$  арила и 5–14 членного гетероарила, или две группы  $\text{R}^{\text{bb}}$  соединены с образованием 3–14-членного гетероциклила или 5–14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{dd}}$ ; где  $\text{X}^-$  представляет собой противоион.

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{cc}}$  независимо выбран из водорода,  $\text{C}_{1-10}$  алкила,  $\text{C}_{1-10}$  пергалогеналкила,  $\text{C}_{2-10}$  алкенила,  $\text{C}_{2-10}$  алкинила, гетеро $\text{C}_{1-10}$  алкила, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкенила, гетеро $\text{C}_{2-10}$  алкинила,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклила, 3–14 членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$  арил и 5–14 членного гетероарила, или две группы  $\text{R}^{\text{cc}}$  соединены с образованием 3–14-членного гетероциклила или 5–14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{dd}}$ ;

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{dd}}$  независимо выбран из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3\text{X}^-$ ,  $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{SSR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,

$-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  
 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ ,  $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ ,  
 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ ,  
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  пергалогеналкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, гетеро $\text{C}_{1-6}$  алкила, гетеро $\text{C}_{2-6}$  алкенила, гетеро $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклила, 3–10-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-10}$  арила, 5–10-членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{gg}}$ , или два геминальных заместителя  $\text{R}^{\text{dd}}$  могут быть соединены с образованием  $=\text{O}$  или  $=\text{S}$ ; где  $\text{X}^-$  представляет собой противоион;

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{ee}}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  пергалогеналкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, гетеро $\text{C}_{1-6}$  алкила, гетеро $\text{C}_{2-6}$  алкенила, гетеро $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклила,  $\text{C}_{6-10}$  арила, 3–10-членного гетероциклила и 3–10-членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{gg}}$ ;

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{ff}}$  независимо выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{C}_{1-6}$  пергалогеналкила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $-\text{C}_{2-6}$  алкинила, гетеро $\text{C}_{1-6}$  алкила, гетеро $\text{C}_{2-6}$  алкенила, гетеро $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклила, 3–10-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-10}$  арила и 5–10-членного гетероарила, или две группы  $\text{R}^{\text{ff}}$  соединены с образованием 3–10-членного гетероциклила или 5–10-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{gg}}$ ; и

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{gg}}$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2^+\text{X}^-$ ,  $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$  алкил) $^+\text{X}^-$ ,  $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$  алкил)( $\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{NH}(\text{OH})$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкил),

$-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}$  алкил,  $-\text{SOC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_3$ ,  $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}$  алкил),  $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$  алкил,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{1-6}$  пергалогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, гетеро $\text{C}_{1-6}$ алкил, гетеро $\text{C}_{2-6}$ алкенил, гетеро $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклл,  $\text{C}_{6-10}$  арил, 3–10-членный гетероциклл, 5–10-членный гетероарил; или два геминальных заместителя  $\text{R}^{\text{gg}}$  могут быть соединены с образованием  $=\text{O}$  или  $=\text{S}$ ; причем  $\text{X}^-$  представляет собой противоион.

**[0080]** Например, азотзащитные группы, такие как амидные группы (*например*,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ) включают, но не ограничиваются ими, формаид, ацетаид, хлорацетаид, трихлорацетаид, трифторацетаид, фенилацетаид, 3-фенилпропанаид, пиколинаид, 3-пиридилкарбоксамид, N-бензоилфенилаланильное производное, бензаид, *n*-фенилбензаид, *o*-нитрофенилацетаид, *o*-нитрофеноксиацетаид, ацетоацетаид, (N'-дифенилбензилоксиацетиламино)ацетаид, 3-(*p*-гидроксифенил)пропанаид, 3-(*o*-нитрофенил)пропанаид, 2-метил-2-(*o*-нитрофенокси)пропанаид, 2-метил-2-(*o*-фенилазофенокси)пропанаид, 4-хлорбутанаид, 3-метил-3-нитробутанаид, *o*-нитроциннаид, N-ацетилметиониновая производная, *o*-нитробензаид и *o*-(бензоилоксиметил)бензаид.

**[0081]** Азотзащитные группы, такие как карбаматные группы (*например*,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ ) включают, но не ограничиваются ими, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9-(2,7-дифтор)флуоренилметилкарбамат, 2,7-ди-*трет*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидроксиантл)]метилкарбамат (DBD-Fmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phefoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-дифторэтилкарбамат (DB-*трет*-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенил)этилкарбамат (Broc), 1-(3,5-ди-*m*-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (*трет*-Bumroc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Puc), 2-(N,N-дифенилкарбоксамидо)этилкарбамат, *t*-бутилкарбамат (BOC или Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Iprac), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, N-гидроксипиперидинил карбамат, алкилдифитокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), *p*-метоксибензилкарбамат (Moc), *p*-нитробензилкарбамат, *p*-бромбензилкарбамат, *p*-хлорбензилкарбамат, 2,4-дифторбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-антриметилкарбамат, дифенилметилкарбамат,

2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(п-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-тианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtrc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmrc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Pcoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-(дигидрооксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tcroc), м-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, о-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(о-нитрофенил)метилкарбамат, *трет*-амилкарбамат, S-бензилтиокарбамат, п-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацилвинилкарбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-иодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, п-(п'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, п-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

**[0082]** Азотзащитные группы, такие как сульфонамидные группы (*например*,  $-S(=O)_2R^{aa}$ ) включают, но не ограничиваются ими, п-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β-триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

**[0083]** Другие азотзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, производное фенотиазинил-(10)-ацила, производное N'-п-толуолсульфониламиноацила, производное N'-фениламинотиоацила, производное N-бензоилфенилаланила, производное N-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, N-фталимида, N-дитиасукцинимид

(Dts), N-2,3-дифенилмалеимида, N-2,5-диметилпиррола, аддукт N-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, N-метиламин, N-аллиламин, N-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N-3-ацетоксипропиламин, N-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, четвертичные аммониевые соли, N-бензиламин, N-ди(4-метоксифенил)метиламин, N-5-добензосувериламин, N-трифенилметиламин (Tr), N-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N-9-фенилфлуорениламин (PhF), N-2,7-дихлор-9-флуоренилметиленамин, N-ферроценилметиламино (Fcm), N-2-пиколиламино N'-оксид, N-1,1-диметилтиометиленамин, N-бензилиденамин, N-п-метоксибензилиденамин, N-дифенилметиленамин, N-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, N-(N',N'-диметиламинометиленамин), N,N'-изопропилидендиамин, N-п-нитробензилиденамин, N-салицилиденамин, N-5-хлорсалицилиденамин, N-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, N-циклогексидиленамин, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное N-борана, производное N-дифенилбориновой кислоты, N-[фенил(пентаацилхром- или вольфрам)ацил]амин, хелат N-меди, хелат N-цинка, N-нитроамин, N-нитрозоамин, N-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, *o*-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

**[0084]** В определенных вариантах осуществления изобретения заместитель, присутствующий на атоме кислорода, представляет собой кислородзащитную группу (также называемую здесь «гидроксизащитной группой»). Кислородзащитные группы включают, но не ограничиваются ими,  $-R^{aa}$ ,  $-N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=O)SR^{aa}$ ,  $-C(=O)R^{aa}$ ,  $-CO_2R^{aa}$ ,  $-C(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-S(=O)R^{aa}$ ,  $-SO_2R^{aa}$ ,  $-Si(R^{aa})_3$ ,  $-P(R^{cc})_2$ ,  $-P(R^{cc})_3^+X^-$ ,  $-P(OR^{cc})_2$ ,  $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ ,  $-P(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-P(=O)(OR^{cc})_2$  и  $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ , где  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  и  $R^{cc}$  являются такими, как определено в данном документе. Кислородзащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

**[0085]** Примеры кислородзащитных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, метоксилметил (MOM), метилтиометил (MTM), *трет*-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-

метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (p-AOM), гваяколметил (GUM), *трет*-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтокси)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиратинил, тетрагидропиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротиопиранил, 4-метокситетрагидротиопиранила S,S-диоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, 2,3,3а, 4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксиэтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксиэтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, *m*-бутил, аллил, п-хлорфенил, п-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил (Bn), п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, *o*-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил, п-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил N-оксид, дифенилметил, п,п'-динитробензгидрил, 5-добензосуберил, трифенилметил,  $\alpha$ -нафтилдифенилметил, п-метоксифенилдифенилметил, ди(п-метоксифенил)фенилметил, три(п-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4''-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антрил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитиолан-2-ил, бензизотиазолил S,S-диоксидо, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтрексилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил (TBDMS), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-п-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), *трет*-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбонат, 9-флуоренилметилкарбонат (Fmoc), этилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), 2-(триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2-(трифенилфосфонат)этилкарбонат (Peoc), изобутилкарбонат, винилкарбонат, аллилкарбонат, *трет*-бутилкарбонат (BOC или Boc), п-

нитрофенилкарбонат, бензилкарбонат, *p*-метоксибензилкарбонат, 3,4-диметоксибензилкарбонат, *o*-нитробензилкарбонат, *p*-нитробензилкарбонат, *S*-бензилтиокарбонат, 4-этокси-1-нафтилкарбонат, метил-дитиокарбонат, 2-иодбензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, *o*-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутеноат, *o*-(метоксиацил)бензоат,  $\alpha$ -нафтоат, нитрат, алкил *N,N,N',N'*-тетраметилфосфородиамидат, алкил *N*-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил-2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts).

**[0086]** В определенных вариантах осуществления изобретения заместитель, присутствующий у атома серы, представляет собой серозащитную группу (также называемую «тио-защитной группой»). Серозащитные группы включают, но не ограничиваются ими,  $-R^{aa}$ ,  $-N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=O)SR^{aa}$ ,  $-C(=O)R^{aa}$ ,  $-CO_2R^{aa}$ ,  $-C(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-S(=O)R^{aa}$ ,  $-SO_2R^{aa}$ ,  $-Si(R^{aa})_3$ ,  $-P(R^{cc})_2$ ,  $-P(R^{cc})_3^+X^-$ ,  $-P(OR^{cc})_2$ ,  $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ ,  $-P(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-P(=O)(OR^{cc})_2$  и  $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ , где  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  и  $R^{cc}$  являются такими, как определено в данном документе. Серозащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

**[0087]** Термин «уходящая группа» имеет обычное значение в области синтетической органической химии и относится к атому или группе, которая может быть замещена нуклеофилом. Примеры подходящих уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, галоген (такой как F, Cl, Br или I (иод)), алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, алкансульфонилокси, аренсульфонилокси, алкил-карбонилокси (например, ацетокси), арилкарбонилокси, арилокси, метокси, *N,O*-диметилгидроксиламино, пиксил и галоформилаты. В определенных вариантах осуществления уходящая группа представляет собой галоген, алкансульфонилокси, аренсульфонилокси, диазоний, алкилдиазены, арилдиазены, алкилтриазены, арилтриазены, нитро, алкилнитрат, арилнитрат, алкилфосфат, арилфосфат, алкилкарбонилокси, алкиларилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, ариоксикарбонилоксиаммоний, алкиламины, ариламины, гидроксильную группу, алкилоксигруппу или арилокси. В некоторых случаях уходящая группа представляет собой сложный эфир сульфокислоты, такой как толуолсульфонат (тозилат, -ОЦ), метансульфонат (мезилат, -OMs), *n*-бромбензолсульфонилокси (брозилат,

–OBs), –OS(=O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub> (нонафлат, –ONf) или трифторметансульфонат (трифлат, –OTf). В некоторых случаях уходящая группа представляет собой брозилат, например *n*-бромбензолсульфонилокси. В некоторых случаях уходящая группа представляет собой нозилат, например 2-нитробензолсульфонилокси. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой сульфонат-содержащую группу. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой тозилатную группу. Уходящая группа также может представлять собой фосфиноксид (*например*, образованный во время реакции Мицунобу) или внутреннюю уходящую группу, такую как эпоксид или циклический сульфат. Другими неограничивающими примерами уходящих групп являются вода, аммиак, спирты, эфирные фрагменты, тиоэфирные фрагменты, галогениды цинка, магнийсодержащие фрагменты, соли диазония и медьсодержащие фрагменты.

**[0088]** «Карбокси» относится к радикалу –C(O)OH.

**[0089]** «Циано» относится к радикалу –CN.

**[0090]** «Галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и иоду (I). В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор.

**[0091]** «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, в котором алкильная группа замещена одним или несколькими галогенами. Типичные галогеналкильные группы включают, но не ограничиваются ими, трифторметил (–CF<sub>3</sub>), дифторметил (–CHF<sub>2</sub>), фторметил (–CH<sub>2</sub>F), хлорметил (–CH<sub>2</sub>Cl), дихлорметил (–CHCl<sub>2</sub>), трибромметил (–CH<sub>2</sub>Br) и тому подобное.

**[0092]** «Гидрокси» относится к радикалу –OH.

**[0093]** «Нитро» относится к радикалу –NO<sub>2</sub>.

**[0094]** «Тиокето» относится к группе =S.

**[0095]** Алкильная, алкенильная, алкинильная, карбоциклическая, гетероциклическая, арильная и гетероарильная группы, как определено здесь, необязательно замещены (*например*, «замещенный» или «незамещенный» алкил, «замещенный» или «незамещенный» алкенил, «замещенный» или «незамещенный» алкинил, «замещенный» или «незамещенный» карбоциклил, «замещенный» или «незамещенный» гетероциклил, «замещенный» или «незамещенный» арил или «замещенная» или «незамещенная» гетероарильная группа). Как правило, термин «замещенный», предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе (*например*, атом углерода или азота), заменен допустимым заместителем, *например*, заместителем который после замещения приводит к образованию стабильного соединения, *например*, соединения, которое самопроизвольно не подвергается превращению, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление или другая реакция. Если не указано иное,

«замещенная» группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы и когда замещено более одного положения в любой данной структуре, заместитель является либо одинаковым, либо различным в каждом положении. Предполагается, что термин «замещенный» включает замещение всеми допустимыми заместителями органических соединений, то любой из заместителей, описанных в данном документе, приводит к образованию стабильного соединения. В настоящем изобретении рассматриваются любые и все такие комбинации, чтобы получить стабильное соединение. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов и приводят к образованию стабильного фрагмента.

**[0096]** Примеры заместителей атома углерода включают, но не ограничиваются ими, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ ,  $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ ,  $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ ,  $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ ,  $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ ,  $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ ,  $\text{C}_{1-10}$  алкил,  $\text{C}_{1-10}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-10}$  алкенил,  $\text{C}_{2-10}$  алкинил,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклил, 3–14 членный гетероциклил,  $\text{C}_{6-14}$  арил и 5–14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{dd}}$ , или два геминальных атома водорода у атома углерода замещаются группой  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ,  $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $=\text{NR}^{\text{bb}}$  или  $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ ;

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{aa}}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-10}$  алкила,  $\text{C}_{1-10}$  галогеналкила,  $\text{C}_{2-10}$  алкенила,  $\text{C}_{2-10}$  алкинила,  $\text{C}_{3-10}$  карбоциклила, 3–14 членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$  арила и 5–14 членного гетероарила, или две группы  $\text{R}^{\text{aa}}$  соединены с образованием 3–14-членного гетероциклила или 5–14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $\text{R}^{\text{dd}}$ ,

каждый заместитель  $\text{R}^{\text{bb}}$  независимо выбран из водорода,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CN}$ ,

$-C(=O)R^{aa}$ ,  $-C(=O)N(R^{cc})_2$ ,  $-CO_2R^{aa}$ ,  $-SO_2R^{aa}$ ,  $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ ,  $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ ,  $-SO_2N(R^{cc})_2$ ,  $-SO_2R^{cc}$ ,  $-SO_2OR^{cc}$ ,  $-SOR^{aa}$ ,  $-C(=S)N(R^{cc})_2$ ,  $-C(=O)SR^{cc}$ ,  $-C(=S)SR^{cc}$ ,  $-P(=O)_2R^{aa}$ ,  $-P(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ ,  $-P(=O)(NR^{cc})_2$ ,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-10}$  галогеналкила,  $C_{2-10}$  алкенила,  $C_{2-10}$  алкинила,  $C_{3-10}$  карбоциклила, 3–14 членного гетероциклила,  $C_{6-14}$  арила и 5–14 членного гетероарила, или две группы  $R^{bb}$  соединены с образованием 3–14-членного гетероциклила или 5–14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $R^{dd}$ ;

каждый заместитель  $R^{cc}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-10}$  галогеналкила,  $C_{2-10}$  алкенила,  $C_{2-10}$  алкинила,  $C_{3-10}$  карбоциклила, 3–14 членного гетероциклила,  $C_{6-14}$  арила и 5–14 членного гетероарил, или два  $R^{cc}$  группы соединены с образованием 3–14-членного гетероциклила или 5–14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $R^{dd}$ ;

каждый заместитель  $R^{dd}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{ee}$ ,  $-ON(R^{ff})_2$ ,  $-N(R^{ff})_2$ ,  $-N(R^{ff})_3^+X^-$ ,  $-N(OR^{ee})R^{ff}$ ,  $-SH$ ,  $-SR^{ee}$ ,  $-SSR^{ee}$ ,  $-C(=O)R^{ee}$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^{ee}$ ,  $-OC(=O)R^{ee}$ ,  $-OCO_2R^{ee}$ ,  $-C(=O)N(R^{ff})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ ,  $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ ,  $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ ,  $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ ,  $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ ,  $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ ,  $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ ,  $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ ,  $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ ,  $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ ,  $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ ,  $-SO_2N(R^{ff})_2$ ,  $-SO_2R^{ee}$ ,  $-SO_2OR^{ee}$ ,  $-OSO_2R^{ee}$ ,  $-S(=O)R^{ee}$ ,  $-Si(R^{ee})_3$ ,  $-OSi(R^{ee})_3$ ,  $-C(=S)N(R^{ff})_2$ ,  $-C(=O)SR^{ee}$ ,  $-C(=S)SR^{ee}$ ,  $-SC(=S)SR^{ee}$ ,  $-P(=O)_2R^{ee}$ ,  $-P(=O)(R^{ee})_2$ ,  $-OP(=O)(R^{ee})_2$ ,  $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-10}$  карбоциклила, 3–10-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$  арила, 5–10-членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $R^{gg}$ , или два геминальных заместителя  $R^{dd}$  могут быть соединены с образованием  $=O$  или  $=S$ ;

каждый заместитель  $R^{ee}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-10}$  карбоциклила,  $C_{6-10}$  арила, 3–10-членный гетероциклил и 3–10-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами  $R^{gg}$ ;

каждый заместитель  $R^{ff}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-10}$  карбоциклила, 3–10-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$  арила и 5–10-членного гетероарил, или две группы  $R^{ff}$  соединены с образованием 3–14-членного гетероциклила или 5–14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил

независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R<sup>gg</sup>; и

каждый случай R<sup>gg</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OC<sub>1-6</sub> алкил, -ON(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OC<sub>1-6</sub> алкил)(C<sub>1-6</sub> алкил), -N(OH)(C<sub>1-6</sub> алкил), -NH(OH), -SH, -SC<sub>1-6</sub> алкил, -SS(C<sub>1-6</sub> алкил), -C(=O)(C<sub>1-6</sub> алкил), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), -OC(=O)(C<sub>1-6</sub> алкил), -OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> алкил), -NHC(=O)(C<sub>1-6</sub> алкил), -N(C<sub>1-6</sub> алкил)C(=O)(C<sub>1-6</sub> алкил), -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), -NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> алкил), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)O(C<sub>1-6</sub> алкил), -OC(=NH)(C<sub>1-6</sub> алкил), -OC(=NH)OC<sub>1-6</sub> алкил, -C(=NH)N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub> алкил), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub> алкил), -OC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> алкил, -SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub> алкил, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> алкил, -SOC<sub>1-6</sub> алкил, -Si(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>3</sub>, -OSi(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>3</sub>, -C(=S)N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C(=S)NH(C<sub>1-6</sub> алкил), C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)S(C<sub>1-6</sub> алкил), -C(=S)SC<sub>1-6</sub> алкил, -SC(=S)SC<sub>1-6</sub> алкил, -P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкил), -P(=O)(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -OP(=O)(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OC<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> карбоцикллил, C<sub>6-10</sub> арил, 3-10-членный гетероцикллил, 5-10-членный гетероарил; или два геминальных заместителя R<sup>gg</sup> могут быть соединены с образованием = O или = S; где X<sup>-</sup> представляет собой противоион.

**[0097]** «Противоион» или «анионный противоион» представляет собой отрицательно заряженную группу, связанную с катионной четвертичной аминогруппой так, чтобы сохранялась электронная нейтральность. Иллюстративный пример противоионов включают галогенидные ионы (*например*, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> сульфонатные ионы (*например*, метансульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1-сульфоокислота-5-сульфонат, этан-1-сульфоокислота-2-сульфонат и тому подобное) и карбоксилатные тионы (*например*, ацетат, этаноат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолят и тому подобное).

**[0098]** Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, если позволяет валентность, и включать первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные примеры азотсодержащих заместителей включают, но не ограничиваются ими, водород, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>1-10</sub> галогеналкил, C<sub>2-10</sub> алкенил, C<sub>2-10</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub>

карбоцикллил, 3–14 членный гетероцикллил, C<sub>6–14</sub> арил и 5–14 членный гетероарил или две R<sup>cc</sup>, присоединенные к атому азоту, соединяются с образованием 3–14 членного гетероциклильного или 5–14 членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R<sup>dd</sup> группами, и где R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup> и R<sup>dd</sup> находятся в соответствии с определениями выше.

**[0099]** Эти и другие типичные заместители описаны более подробно в Подробном Описании, Примерах, и Формуле изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается приведенным выше списком типичных заместителей.

#### Другие определения

**[0100]** Термин «около», как он используется в данном документе, включает указанное число  $\pm 10\%$ . Таким образом, «около 10» означает от 9 до 11. Как понятно специалисту в данной области техники, ссылка на «около» значение или параметр в данном документе включает (и описывает) случаи, которые направлены на это значение или параметр как таковые. Например, описание, относящееся к «около X» включает описание «X».

**[0101]** «USP1» и «протеаза 1, специфично процессирующая убиквитин» в данном документе относятся к любому нативному полипептиду или полинуклеотиду, кодирующему USP1. Термин «USP1» охватывает «полноразмерный» непроцессированный полипептид USP1, а также любые формы USP1, которые возникают в результате процессинга внутри клетки (например, удаления сигнального пептида). Термин также включает встречающиеся в природе варианты USP1, например, те, которые кодируются сплайс-вариантами и аллельными вариантами. Описанные в данном документе полипептиды USP1 могут быть выделены из различных источников, например, из разных типов тканей человека, или из другого источника, или получены рекомбинантными или синтетическими способами. Последовательности USP1 человека известны и включают, например, последовательности, общедоступные как UniProt № 094782 (включая изоформы). Используемый в данном документе термин «белок USP1 человека» относится к белку USP1, содержащему аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1 в предварительной заявке на патент США № 62/857 986, поданной 6 июня 2019 г.

**[0102]** USP1 представляет собой деубиквитирующий фермент, действующий в составе комплекса с UAF1. «Деубиквитиназная активность» USP1 включает его способность деубиквитинировать в составе комплекса USP1-UAF1.

**[0103]** Термин «специфически связывается» с белком или доменом белка представляет собой термин, который хорошо известен в данной области, и способы определения такого специфического связывания также хорошо известны в данной области. Говорят, что

молекула демонстрирует «специфическое связывание» или «преимущественное связывание», если она вступает в реакцию или связывается чаще, быстрее, с большей продолжительностью и/или с большим сродством с конкретным белком или доменом белка, чем с альтернативными белками или доменами. Следует понимать, что молекула, которая специфически или предпочтительно связывается с первым белком или доменом, может или не может специфически или предпочтительно связываться со вторым белком или доменом. По существу, «специфическое связывание» или «предпочтительное связывание» не обязательно требует (хотя оно может включать) исключительного связывания. Обычно, но не обязательно, ссылка на связывание означает предпочтительное связывание. Например, ингибитор USP1, который специфически связывается с USP1, UAF1 и/или комплексом USP1-UAF1, может не связываться с другими деубиквитиназами, другими белками USP или другими комплексами UAF1 (например, USP46-UAF1) или может связываться с другими деубиквитиназами, другими белками USP или другими комплексами UAF1 (например, USP46-UAF1) с пониженным сродством по сравнению со связыванием с USP1.

**[0104]** Термины «снижение» или «снижать» или «ингибировать» относятся к уменьшению или устранению любой фенотипической характеристики или к снижению или устранению частоты, степени или вероятности этой характеристики. «Снизить» или «ингибировать» означает уменьшить, снизить или остановить активность, функцию и/или количество по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 20% или более. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 50% или более. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 75%, 85%, 90%, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления указанное выше количество ингибируется или уменьшается в течение определенного периода времени по сравнению с контролем в течение того же периода времени.

**[0105]** В некоторых вариантах осуществления ингибирование белков USP1 представляет собой ингибирование одной или более активностей или функций белков USP1. Следует понимать, что активность или функция одного или более белков USP1 могут быть ингибированы *in vitro* или *in vivo*. Неограничивающие примеры активностей и функций USP1 включают деубиквитиназную активность и образование комплекса с UAF1 и описаны в данном документе. Примеры уровней ингибирования активности одного или более белков USP1 включают по меньшей мере 10% ингибирование, по меньшей мере 20% ингибирование, по меньшей мере 30% ингибирование, по меньшей мере 40%

ингибирование, по меньшей мере 50% ингибирование, по меньшей мере 60% ингибирование, по меньшей мере 70% ингибирование, по меньшей мере 80% ингибирование, по меньшей мере 90% ингибирование и ингибирование до 100%.

**[0106]** Используемый в данном документе термин «мутация с потерей функции» относится к мутации, которая приводит к отсутствию гена, снижению экспрессии гена или продукции генного продукта (например, белка), имеющего пониженную активность или отсутствие активности. Мутации потери функции включают, например, миссенс-мутации, вставки нуклеотидов, делеции нуклеотидов и делеции генов. Мутации с потерей функции также включают доминантно-негативные мутации. Таким образом, раковые клетки с мутацией потери функции в гене, кодирующем BRCA1, включают раковые клетки, которые содержат миссенс-мутации в гене, кодирующем BRCA1, а также раковые клетки, у которых отсутствует ген, кодирующий BRCA1.

**[0107]** В контексте данного документа термин «соль» относится к любой и всем солям и включает фармацевтически приемлемые соли.

**[0108]** Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением выгоды/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Verge, *и др.*, подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66: 1–19. Фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, кмфорт, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепопионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат,

никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеcanoат, валератовые соли и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли  $N^+(C_{1-4}алкил)_4$ . Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, образуемые с участием противоионов, такие как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

**[0109]** Термин «субъект», к которому относится введение, включает, но не ограничивается ими, людей (*т. е.* мужчин или женщин любой возрастной группы, *например*, педиатрических субъектов (например, младенцев, детей, подростков) или взрослых (*например*, подросток, взрослый среднего возраста или взрослый старшего возраста)) и/или животное, не являющееся человеком, *например*, млекопитающее, такое как приматы (*например*, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В конкретных вариантах осуществления пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации субъектом является нечеловекоподобное животное. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо.

**[0110]** «Заболевание», «расстройство» и «состояние» используются в данном документе взаимозаменяемо.

**[0111]** В контексте данного документа, и если не указано иное, термины «лечить», «лечащий» и «лечение» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или патологического состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или патологического состояния или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или патологического состояния («терапевтическое лечение»), а также предусматривает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или патологического состояния («профилактическое лечение»). В некоторых вариантах осуществления предполагается, что соединения, предложенные в данном документе, применяются в способах терапевтического лечения, где действие происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, и приводит к снижению тяжести заболевания, расстройства или состояния, или

замедлению развития, или замедлению прогрессирования заболевания, расстройства или состояния. В альтернативном варианте осуществления предполагается, что соединения, предложенные в данном документе, применяются в способах профилактического лечения, при которых действие происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния, и приводит к предотвращению заболевания, расстройства или состояния, или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращению рецидива заболевания, расстройства или состояния.

**[0112]** В общем «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Для специалистов в данной области очевидно, что эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как необходимый биологический конечный результат, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, а также возраст, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество охватывает терапевтическое и профилактическое лечение. Эффективное количество включает терапевтическое и профилактическое лечение (*т. е.* включает «терапевтически эффективное количество» и «профилактически эффективное количество»).

**[0113]** Как используется в данном документе, если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, нарушения или состояния, или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении заболевания, нарушения или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

**[0114]** В контексте данного документа, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или патологического состояния или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или патологическим состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения

означает количество терапевтического средства, самого по себе или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактический эффект в предотвращении заболевания или патологического состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может включать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

**[0115]** Термин «контейнер» означает любую емкость и крышку, следовательно, подходящие для хранения, транспортировки, распределения и/или обращения с фармацевтическим продуктом.

**[0116]** Термин «вставка» или «вкладыш в пакет» означает информацию, сопровождающую фармацевтический продукт, которая предоставляет описание того, как вводить продукт, а также данные о безопасности и эффективности, необходимые для того, чтобы врач, фармацевт и пациент могли принять обоснованное решение относительно использования продукта. Вкладыш к упаковке обычно рассматривается как «этикетка» для фармацевтического продукта.

### Соединения

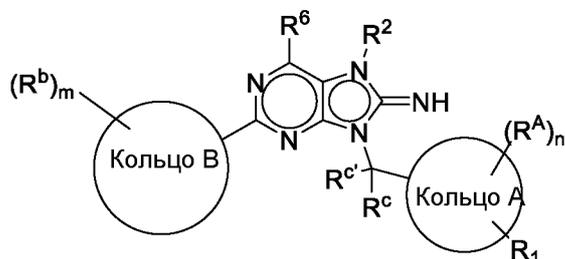
**[0117]** Как в целом описано в данном документе, предложены соединения (например, соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры), которые представляют собой ингибиторы специфической убиквитин-процессирующей протеазы 1 (USP1), пригодные для лечения заболеваний и расстройств (*например*, раковые заболевания), связанных с USP1.

**[0118]** В данном документе представлены соединения формулы (I). Если контекст не требует иного, ссылка в данном описании на «соединение формулы (I)» или «соединения формулы (I)» относится ко всем вариантам осуществления формулы (I), включая, например, соединения (I), (II), а также соединения из таблицы 1.

**[0119]** В некоторых вариантах осуществления предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления, включая любой из пронумерованных вариантов осуществления, описанных в данном документе, соединения представлены в виде свободных оснований или фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, включая любой из пронумерованных вариантов осуществления, описанных в данном документе, соединения представлены в виде свободных оснований. В некоторых вариантах осуществления, включая любой из пронумерованных вариантов осуществления, описанных в данном документе, соединения представлены в виде фармацевтически приемлемых солей.

[0120] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер;

где:



Формула (I)

кольцо В представляет собой 5-6-членный моноциклический арил или гетероарил;

кольцо А выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл;

R<sup>2</sup> выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила и арилалкила, причем каждый водород алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксилалкила и арилалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия;

R<sup>6</sup> выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероцикла, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, 6-10 членного гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a6</sup>, -N(R<sup>a6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a6</sup>, -C(=O)OR<sup>a6</sup>, -NR<sup>a6</sup>C(=O)R<sup>a6</sup>, -NR<sup>a6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, -C(=O)N(R<sup>a6</sup>)<sub>2</sub> и -OC(=O)N(R<sup>a6</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

каждый R<sup>a6</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7 членного гетероцикла, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый R<sup>A</sup> независимо выбран из -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, -OR<sup>A1</sup>, -N(R<sup>A1</sup>)<sub>2</sub>;

каждый R<sup>A1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила;

каждый  $R^b$  независимо выбран из D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксипалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероцикла,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{b1}$ ,  $-N(R^{b1})_2$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $-C(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-S(=O)R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-SR^{b1}$ ,  $-S(=O)(=NR^{b1})R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}S(=O)_2R^{b1}$  и  $-S(=O)_2N(R^{b1})_2$  или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый алкил, карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил из  $R^b$  необязательно замещен в любой доступном положении;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероцикла, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

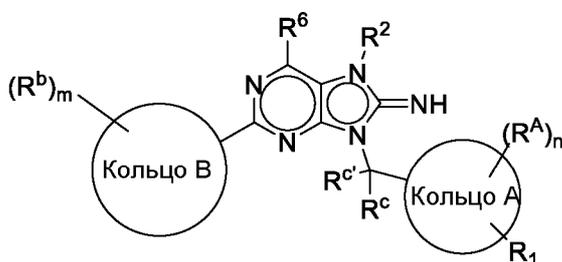
каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из H,  $-D$ ,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила и  $-C_1-C_6$  галогеналкила или  $R^c$  и  $R^{c'}$  могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $-C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил) или карбонила;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

m равно 0, 1, 2 или 3.

[0121] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер;

где:



Формула (I)

кольцо В представляет собой 5-6-членный моноциклический арил или гетероарил;

кольцо А выбрано из  $C_6-C_{10}$  арила, 5-10-членного гетероарила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

$R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл;

$R^2$  выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила и арилалкила, причем каждый водород алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксиалкила и арилалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия;

$R^6$  выбран из H,  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкинила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероцикла,  $-C_6-C_{10}$  арила, 6-10 членного гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a6}$ ,  $-N(R^{a6})_2$ ,  $-C(=O)R^{a6}$ ,  $-C(=O)OR^{a6}$ ,  $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$ ,  $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$ ,  $-C(=O)N(R^{a6})_2$  и  $-OC(=O)N(R^{a6})_2$ , причем каждый алкил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

каждый  $R^{a6}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероцикла, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $-OR^{A1}$ ,  $-N(R^{A1})_2$ ;

каждый  $R^{A1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила;

каждый  $R^b$  независимо выбран из D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкинила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероцикла,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{b1}$ ,  $-N(R^{b1})_2$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $-C(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-S(=O)R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-SR^{b1}$ ,  $-S(=O)(=NR^{b1})R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}S(=O)_2R^{b1}$  и  $-S(=O)_2N(R^{b1})_2$  или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоцикл или 4-7 членный гетероцикл, причем каждый алкил, карбоцикл, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил из  $R^b$  необязательно замещен в любой доступном положении;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероцикла, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из H,  $-D$ ,  $-C_1-C_6$  алкила (например,  $-Me$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила и  $-C_1-C_6$  галогеналкила или  $R^c$  и  $R^{c'}$  могут быть взяты вместе с атомом,

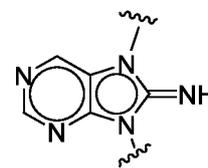
к которому они присоединены, с образованием  $-C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил) или карбонила;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

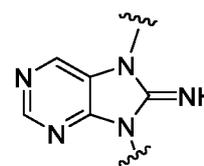
m равно 0, 1, 2 или 3.

[0122] В формуле (I), формуле (II) и иллюстративных примерах соединений и

промежуточных соединениях, раскрытых в данном документе, фрагмент



может альтернативно и взаимозаменяемо быть изображен как



[0123] Как обычно определено в настоящем документе, кольцо В представляет собой 5-6 членный моноциклический арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В замещено 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^b$ . В некоторых вариантах осуществления кольцо В замещено 0, 1 или 2 примерами  $R^b$ . В некоторых вариантах осуществления кольцо В замещено 1 или 2 примерами  $R^b$ . В некоторых вариантах осуществления кольцо В замещено 1 примером  $R^b$ . В некоторых вариантах осуществления кольцо В замещено 2 примерами  $R^b$ .

[0124] В определенных вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, замещенных 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^b$ . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пирролила, тиофенила, фуранила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, изотиазолила, триазолила, тетразолила, оксадиазолила и тиадиазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^b$ ). В определенных вариантах осуществления кольцо В выбрано из пиразолила, изоксазолила и изотиазолила. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой пиразолил (*например*, пиразол-5-ил, пиразол-4-ил). В других вариантах осуществления кольцо В представляет собой изоксазолил (*например*, изоксазол-4-ил). В еще одних вариантах осуществления кольцо В представляет собой изотиазолил (*например*, изотиазол-4-ил).

[0125] В определенных вариантах осуществления кольцо В представляет собой необязательно замещенный 6 членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота. В

определенных вариантах осуществления кольцо В представляет собой 6 членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота, замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>.

**[0126]** В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, триазинила и пиридазинила, каждый из которых может быть необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>). В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбран из пиридинила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>).

**[0127]** В определенных вариантах осуществления кольцо В выбран из фенила, пиридинила и пиримидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил (*например*, замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой необязательно замещенный пиридинил (*например*, замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой пиридин-1-ил, пиридин-2-ил или пиридин-3-ил, который может необязательно быть замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>). В других вариантах осуществления кольцо В представляет собой необязательно замещенный пиримидинил (*например*, замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиридин-5-ил или пиридин-6-ил, который может быть необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>). В определенных вариантах осуществления кольцо В представляет собой необязательно замещенный пиримидин-5-ил (*например*, замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>b</sup>).

**[0128]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>b1</sup>, -N(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>b1</sup>, -C(=O)OR<sup>b1</sup>, -NR<sup>b1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, -NR<sup>b1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, -C(=O)N(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>b1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, -SR<sup>b1</sup>, -S(=O)(=NR<sup>b1</sup>)R<sup>b1</sup>, -NR<sup>b1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub> или 2 R<sup>b</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый алкил, карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил из R<sup>b</sup> необязательно замещен в любой доступном положении;

**[0129]** В определенных вариантах осуществления каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из -CN, галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -

$C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-OR^{b1}$  и  $-N(R^{b1})_2$ , или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый арил, алкил, карбоциклил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-NH_2$  или оксо, и при этом каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила, (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием)  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила.

**[0130]** В определенных вариантах осуществления каждый  $R^b$  независимо выбран из галогена (*например*,  $-Cl$ ,  $-F$ ),  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкенила (*например*, винил, пропенил),  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_6-C_{10}$  арила (*например*, фенил),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (*например*,  $-CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ),  $-C_1-C_6$  гидроксиалкил (*например*,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CF_3$ ),  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3,3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3,4]октанил),  $-OR^{b1}$  и  $-N(R^{b1})_2$ , или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый арил, алкил, карбоциклил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ), и при этом каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием) (*например*,  $-Me$ ,  $-CD_3$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0131]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^b$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклопропила (замещенный 0, 1 или 2 примерами  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-CN$ ), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из  $-F$ ), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена),  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-O^{iso}Pr$ ,  $-OMe$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ,  $-N(Me)_2$  и  $-NHMe$ , или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксол, замещенный 0, 1 или 2 примерами  $-F$  или  $-Me$ .

**[0132]** В определенных вариантах осуществления каждый  $R^b$  независимо выбран из  $-CN$ , галогена,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-OR^{b1}$  и  $-N(R^{b1})_2$ , или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7

членный карбоцикл или 4-7 членный гетероцикл, причем каждый арил, алкил, карбоцикл, циклоалкил и гетероцикл замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, -F, -Cl), -OH, -CN, -Me, -Et, -NH<sub>2</sub> или оксо, и при этом каждый R<sup>b1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила.

**[0133]** В определенных вариантах осуществления каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из галогена (*например*, -Cl, -F), -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила (*например*, винил, пропенил), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -<sup>iso</sup>Pr, -<sup>n</sup>Bu, -втор-Bu, -изо-Bu, -<sup>mpem</sup>Bu), -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила (*например*, фенил), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила (*например*, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкила (*например*, -CH<sub>2</sub>OH), -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероцикла (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил), -OR<sup>b1</sup> и -N(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>, или 2 R<sup>b</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоцикл или 4-7 членный гетероцикл, причем каждый арил, алкил, карбоцикл, циклоалкил и гетероцикл замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, -F, -Cl), и при этом каждый R<sup>b1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -<sup>iso</sup>Pr, -<sup>n</sup>Bu, -втор-Bu, -изо-Bu, -<sup>mpem</sup>Bu), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>) и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0134]** В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из -CN, -C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -Cl, -F, -Me, -<sup>iso</sup>Pr, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, циклопропила (замещенный 0 или 1 примером из -CN), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из -F), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена), -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -O<sup>iso</sup>Pr, -OMe, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(Me)<sub>2</sub> и -NHMe, или 2 R<sup>b</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксол, замещенный 0, 1 или 2 примерами -F или -Me.

**[0135]** В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из -CN, -C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -F, -<sup>iso</sup>Pr, -CF<sub>3</sub>, циклопропила (замещенный 0 или 1 примером из -CN), -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> и -OMe.

**[0136]** В некоторых вариантах осуществления R<sup>b</sup> представляет собой -D.

**[0137]** В определенных вариантах осуществления R<sup>b</sup> представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В некоторых вариантах осуществления R<sup>b</sup> представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R<sup>b</sup> представляет собой -F. В некоторых

вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-Br$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-I$ .

[0138] В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-CN$ .

[0139] В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-Me$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-Et$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-Pr$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-изоPr$ .

[0140] В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкенил (*например*, винил, пропенил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой винил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой пропенил (*например*, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой проп-1-ен-2-ил ( $-C(=CH_2)CH_3$ ).

[0141] В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой метоксиметил ( $-CH_2OCH_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой аминметил (*например*,  $-CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ .

[0142] В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой трифторметил ( $-CF_3$ ). В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой дифторметил ( $-CHF_2$ ).

[0143] В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_1-C_6$  гидроксиалкил (*например*,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CF_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гидроксиметил ( $-CH_2OH$ ).

[0144] В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_3-C_{10}$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил), каждый из которых может быть необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой необязательно замещенный циклопропил (*например*, циклопропил замещенный 0, 1 или 2 примерами из  $-F$ ,  $-Me$  или  $-CN$  или циклопропил, замещенный 0, 1 или 2 примерами из  $-F$ ,  $-Me$  или  $-CN$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклогексил.

[0145] В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой 3-10 членный

гетероцикл (например, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил), каждый из которых может быть необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой азетидинил (например, азетидинил замещенный 0 или 1 примером из галогена или метила). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой азепанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил.

**[0146]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_6-C_{10}$  арил (например, фенил, нафтил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой необязательно замещенный фенил (например, фенил, замещенный 0 или 1 примером из галогена (например,  $-Cl$ ,  $-F$ )).

**[0147]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклоалкилалкил (например, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гетероциклилалкил (например, оксетанилметил, азиридирилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

**[0148]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой бензил.

**[0149]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гетероарилалкил (например, пиридинилметил, триазилилметил, пиазолилметил).

**[0150]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-OR^{b1}$  (например, гидроксильная ( $-OH$ ), метокси,  $-OCD_3$ , дифторметокси ( $-OCHF_2$ ), трифторметокси ( $-OCF_3$ ),  $-OCH(CH_3)CF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ , этокси, пропокси, изопропокси,  $-OCH_2CH(CH_3)_2$ , циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гидроксильную. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой этокси. В

некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой дифторметокси ( $-\text{OCHF}_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой трифторметокси ( $-\text{OCF}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклопропилокси.

**[0151]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{N}(\text{R}^{b1})_2$  (например,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{b1}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{b1}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{NHR}^{b1}$  (например,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NHPr}$ ,  $-\text{NH}^{iso}\text{Pr}$ ,  $-\text{NH}$ циклопропил,  $-\text{NH}$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{b1}$  (например,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{Pr}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)^{iso}\text{Pr}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ циклопропил,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ циклобутил).

**[0152]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{b1}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{b1}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{b1}$ , где  $\text{R}^{b1}$  является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ циклопропил,  $-\text{C}(\text{O})$ циклобутил,  $-\text{C}(\text{O})^{tert}\text{Bu}$ ,  $-\text{C}(\text{O})^{iso}\text{Pr}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Pr}$ ,  $-\text{C}(\text{O})^{iso}\text{Bu}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой ацетил ( $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{b1}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{COOH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $\text{COOMe}$ .

**[0153]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{NR}^{b1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{b1}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{b1}$  (например,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Pr}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})^{iso}\text{Pr}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Bu}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})^{tert}\text{Bu}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})$ циклопропил,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{R}^{b1}$  (например,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})^{iso}\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})^{tert}\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ циклопропил,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ циклобутил).

**[0154]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{NR}^{b1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{b1}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{b1}$  (например,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OEt}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OPr}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}^{iso}\text{Pr}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OBu}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}^{tert}\text{Bu}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ циклопропил,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой –

$N(CH_3)C(=O)OR^{b1}$  (*например*,  $-N(CH_3)C(=O)OMe$ ,  $-N(CH_3)C(=O)OEt$ ,  $-N(CH_3)C(=O)OPr$ ,  $-N(CH_3)C(=O)O^{i30}Pr$ ,  $-N(CH_3)C(=O)OBu$ ,  $-N(CH_3)C(=O)O^{ipecT}Bu$ ,  $-N(CH_3)C(=O)O$ циклопропил,  $-N(CH_3)C(=O)O$ циклобутил).

**[0155]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C(=O)N(R^{b1})_2$  (*например*,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^{b1}$ ,  $-C(=O)N(CH_3)R^{b1}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C(=O)NH_2$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C(=O)NHR^{b1}$  (*например*,  $-C(=O)NHMe$ ,  $-C(=O)NHEt$ ,  $-C(=O)NHPPr$ ,  $-C(=O)NH^{i30}Pr$ ,  $-C(=O)NHBu$ ,  $-C(=O)NH^{ipecT}Bu$ ,  $-C(=O)NH$ циклопропил,  $-C(=O)NH$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C(=O)N(CH_3)R^{b1}$  (*например*,  $-C(=O)NMe_2$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Et$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Pr$ ,  $-C(=O)N(CH_3)^{i30}Pr$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Bu$ ,  $-C(=O)N(CH_3)^{ipecT}Bu$ ,  $-C(=O)N(CH_3)$ циклопропил,  $-C(=O)N(CH_3)$ циклобутил).

**[0156]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-OC(=O)N(R^{b1})_2$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-OC(=O)NHR^{b1}$  (*например*,  $-OC(=O)NHMe$ ,  $-OC(=O)NHEt$ ,  $-OC(=O)NHPPr$ ,  $-OC(=O)NH^{i30}Pr$ ,  $-OC(=O)NHBu$ ,  $-OC(=O)NH^{ipecT}Bu$ ,  $-OC(=O)NH$ циклопропил,  $-OC(=O)NH$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-OC(=O)N(CH_3)R^{b1}$  (*например*,  $-OC(=O)NMe_2$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)Et$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)Pr$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)^{i30}Pr$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)Bu$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)^{ipecT}Bu$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)$ циклопропил,  $-OC(=O)N(CH_3)$ циклобутил).

**[0157]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)R^{b1}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)$ алкил (*например*,  $-S(=O)Me$ ,  $-S(=O)Et$ ,  $-S(=O)Pr$ ,  $-S(=O)^{i30}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)$ циклоалкил (*например*,  $-S(=O)$ циклопропил,  $-S(=O)$ циклобутил,  $-S(=O)$ циклопентил,  $-S(=O)$ циклогексил).

**[0158]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)_2R^{b1}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)_2$ алкил (*например*,  $-S(=O)_2Me$ ,  $-S(=O)_2Et$ ,  $-S(=O)_2Pr$ ,  $-S(=O)_2^{i30}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)_2$ циклоалкил (*например*,  $-S(=O)_2$ циклопропил,  $-S(=O)_2$ циклобутил,  $-S(=O)_2$ циклопентил,  $-S(=O)_2$ циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $S(=O)_2$ арил (*например*,  $S(=O)_2$ фенил).

**[0159]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-SR^{b1}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S$ алкил (*например*,  $-SMe$ ,  $-SEt$ ,  $-SPPr$ ,  $-S^{i30}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S$ циклоалкил (*например*,  $-S$ циклопропил,  $-S$ циклобутил,  $-S$ циклопентил,  $-S$ циклогексил).

В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-Sарил$  (*например*, Sфенил).

**[0160]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)(=NR^{b1})R^{b1}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)(=NH)R^{b1}$  (*например*,  $-S(=O)(=NH)Me$ ,  $-S(=O)(=NH)Et$ ,  $-S(=O)(=NH)Pr$ ,  $-S(=O)(=NH)^{i30}Pr$ ,  $-S(=O)(=NH)Bu$ ,  $-S(=O)(=NH)^{tpe}Bu$ ,  $-S(=O)(=NH)$ циклопропил,  $-S(=O)(=NH)$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)(=NCH_3)R^{b1}$  (*например*,  $-S(=O)(=NCH_3)Me$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)Et$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)Pr$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)^{i30}Pr$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)Bu$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)^{tpe}Bu$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)$ циклопропил,  $-S(=O)(=NCH_3)$ циклобутил).

**[0161]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-NR^{b1}S(=O)_2R^{b1}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-NHS(=O)_2$ алкил (*например*,  $-NHS(=O)_2Me$ ,  $-NHS(=O)_2Et$ ,  $-NHS(=O)_2Pr$ ,  $-NHS(=O)_2^{i30}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-NHS(=O)_2$ циклоалкил (*например*,  $-NHS(=O)_2$ циклопропил,  $-NHS(=O)_2$ циклобутил,  $-NHS(=O)_2$ циклопентил,  $-NHS(=O)_2$ циклогексил). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-N(CH_3)S(=O)_2$ алкил (*например*,  $-N(CH_3)S(=O)_2Me$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2Et$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2^{i30}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклоалкил (*например*,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклопропил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклобутил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклопентил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклогексил).

**[0162]** В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)_2N(R^{b1})_2$ . (*например*,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR^{b1}$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)R^{b1}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)_2NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)_2NHR^{b1}$  (*например*,  $-S(=O)_2NHMe$ ,  $-S(=O)_2NHEt$ ,  $-S(=O)_2NHPr$ ,  $-S(=O)_2NH^{i30}Pr$ ,  $-S(=O)_2NH$ циклопропил,  $-S(=O)_2NH$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-S(=O)_2N(CH_3)R^{b1}$  (*например*,  $-S(=O)_2NMe_2$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)Et$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)^{i30}Pr$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)$ циклопропил,  $-S(=O)_2N(CH_3)$ циклобутил).

**[0163]** В некоторых вариантах осуществления 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный необязательно замещенный карбоциклил или 4-7-членный необязательно замещенный гетероциклил. В некоторых случаях карбоциклил или гетероциклил замещены 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-NH_2$ . В некоторых случаях кольцо, образованное 2 группами  $R^b$ , представляет собой необязательно замещенный 1,3 диоксол (*например*, диоксол, замещенный 0, 1 или 2 примерами из  $-F$  или  $-Me$ ).

**[0164]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0165]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием) (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (*например*,  $-CH_2OMe$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0166]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0167]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (*например*  $-CH_2OMe$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0168]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой H.

**[0169]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-Me$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-Et$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-Pr$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-^{iso}Pr$ .

**[0170]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой H.

**[0171]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием) (*например*,  $-Me$ ,  $-CD_3$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-Me$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-CD_3$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-Et$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-Pr$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-^{iso}Pr$ .

**[0172]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой метоксиметил ( $-CH_2OCH_3$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой аминометил (*например*,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ).

**[0173]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой трифторметил ( $-CF_3$ ). В других вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой дифторметил ( $-CHF_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  представляет собой  $-CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  представляет собой  $-CH(CH_3)CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

**[0174]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой  $-C_3-C_9$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой циклогексил.

**[0175]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой 3-10 членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил).

**[0176]** В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил (*например*, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-

членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 N гетероатома). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пирозолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой пирозолил (*например* пирозол-1-ил, пирозол-3-ил, пирозол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиразинил, пиридазинил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил).

**[0177]** В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой 6-10 членный моно- или бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой фенил.

**[0178]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой циклоалкилалкил (*например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

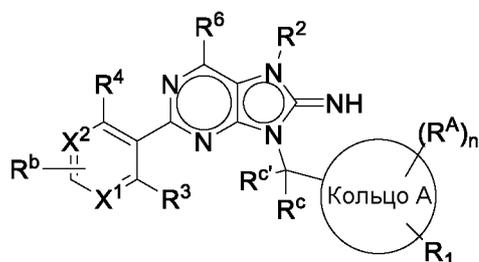
**[0179]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{b1}$  независимо представляет собой бензил.

**[0180]** В некоторых вариантах осуществления  $R^{b1}$  независимо представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил,

пиразолилметил).

[0181] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер;

где:



Формула (II)

$X^1$  выбран из CH и N;

$X^2$  выбран из CH и N;

$R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a3</sup>, -N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a3</sup>, -C(=O)OR<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, -C(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a3</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -SR<sup>a3</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a3</sup>)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

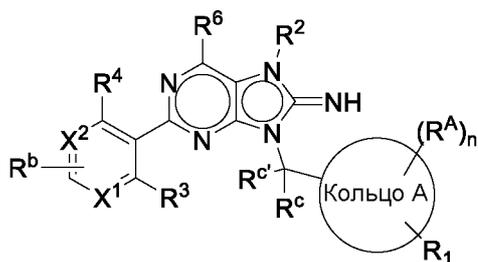
$R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a4</sup>, -N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a4</sup>, -C(=O)OR<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, -C(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup>, -SR<sup>a4</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a4</sup>)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении; и

каждый R<sup>a3</sup> и R<sup>a4</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

[0182] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или

таутомер;

где:



Формула (II)

$X^1$  выбран из CH и N;

$X^2$  выбран из CH и N;

$R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a3</sup>, -N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a3</sup>, -C(=O)OR<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, -C(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a3</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -SR<sup>a3</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a3</sup>)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

$R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a4</sup>, -N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a4</sup>, -C(=O)OR<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, -C(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup>, -SR<sup>a4</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a4</sup>)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении; и

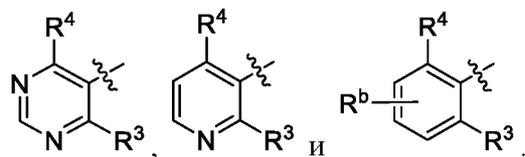
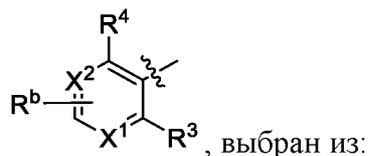
каждый  $R^{a3}$  и  $R^{a4}$  независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0183]** В определенных вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой CH. В других вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N.

**[0184]** В определенных вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой CH. В других вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой CH и  $X^2$  представляет собой CH. В некоторых

вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой СН и  $X^2$  представляет собой N.

[0185] В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представленный



[0186] Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a3}$ ,  $-N(R^{a3})_2$ ,  $-C(=O)R^{a3}$ ,  $-C(=O)OR^{a3}$ ,  $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ ,  $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$ ,  $-C(=O)N(R^{a3})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{a3})_2$ ,  $-S(=O)R^{a3}$ ,  $-S(=O)_2R^{a3}$ ,  $-SR^{a3}$ ,  $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$ ,  $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$  и  $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$ , причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении.

[0187] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-OR^{a3}$  и  $-N(R^{a3})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (например, -F, -Cl), -OH, -CN, -Me, -Et, -NH<sub>2</sub> или оксо, и при этом каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила.

[0188] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена (например, -F, -Cl), -CN,  $-C_1-C_6$  алкил (например, -Me, -Et, -Pr,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  алкенила (например, винил, пропенил),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (например,  $-CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (например,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ),  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила (например,  $-CH_2OH$ ),  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (например, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил,

пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил),  $-C_6-C_{10}$  арила (*например*, фенил),  $-OR^{a3}$  и  $-N(R^{a3})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ), и при этом каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием) (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{i30}Pr$ ,  $-^H Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0189]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из  $H$ ,  $-D$ ,  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-^{i30}Pr$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклопропила (замещенный 0 или 1 примером из  $-CN$ ), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из  $-F$ ), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена),  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-O^{i30}Pr$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OCD_3$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ,  $-N(Me)_2$  и  $-NHMe$  и  $-NH^{i30}Pr$ .

**[0190]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из  $H$ ,  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксильного алкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a3}$ ,  $-N(R^{a3})_2$ ,  $-C(=O)R^{a3}$ ,  $-C(=O)OR^{a3}$ ,  $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ ,  $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$ ,  $-C(=O)N(R^{a3})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{a3})_2$ ,  $-S(=O)R^{a3}$ ,  $-S(=O)_2R^{a3}$ ,  $-SR^{a3}$ ,  $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$ ,  $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$  и  $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$ , причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении.

**[0191]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из  $H$ ,  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксильного алкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-OR^{a3}$  и  $-N(R^{a3})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-NH_2$  или оксо, и при этом каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила.

**[0192]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из  $H$ ,  $-D$ , галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{i30}Pr$ ,  $-^H Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{mpem}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  алкенила (*например*, винил, пропенил),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (*например*,  $-CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ),  $-C_1-C_6$  гидроксильного алкила (*например*,  $-$

CH<sub>2</sub>OH), –C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил), –C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арила (*например*, фенил), –OR<sup>a3</sup> и –N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, –F, –Cl), и при этом каждый R<sup>a3</sup> независимо выбран из H, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила (*например*, –Me, –Et, –Pr, –<sup>iso</sup>Pr, –<sup>n</sup>Bu, –*втор*-Bu, –*изо*-Bu, –*трет*Bu), –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, –CF<sub>3</sub>, –CHF<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, –CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>) и C<sub>3</sub>–C<sub>9</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

[0193] В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из H, –D, –CN, –C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, –C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –Cl, –F, –Me, –<sup>iso</sup>Pr, –CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, –CF<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, циклопропила (замещенный 0 или 1 примером из –CN), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из –F), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена), –OCF<sub>3</sub>, –OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, –OCHF<sub>2</sub>, –O<sup>iso</sup>Pr, –OMe, –OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, –N(Me)<sub>2</sub> и –NHMe и –NH<sup>iso</sup>Pr.

[0194] В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –D.

[0195] В определенных вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –Cl. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –F. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –Br. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –I.

[0196] В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –CN.

[0197] В определенных вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил (*например*, –Me, –Et, –Pr, –<sup>iso</sup>Pr, –<sup>n</sup>Bu, –*втор*-Bu, –*изо*-Bu, –*трет*Bu, –C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –Me. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –Et. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –Pr. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –*изо*Pr. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

[0198] В определенных вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкенил (*например*, винил, пропенил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой винил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой пропенил (*например*, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой проп-1-ен-2-ил (–C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>).

[0199] В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой метоксиметил ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой аминометил (*например*,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ .

**[0200]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкил (*например*,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой трифторметил ( $-\text{CF}_3$ ). В других вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой дифторметил ( $-\text{CHF}_2$ ). В других вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ .

**[0201]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  гидроксилалкил (*например*,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой гидроксиметил ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**[0202]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $-\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклопропил (*например*, замещенный 0 или 1 примером из  $-\text{CN}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой циклогексил.

**[0203]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 3-10 членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой азетидинил. В определенных вариантах осуществления азетидинил представляет собой необязательно замещенный (*например*, замещенный 0 или 1 примером из  $-\text{F}$  или  $-\text{Me}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой азепанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил.

[0204] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой циклоалкилалкил (*например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридилилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

[0205] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой бензил.

[0206] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

[0207] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_6-C_{10}$  арил (*например*, фенил, нафтил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный фенил (*например*, фенил замещенный 0 или 1 примером из галогена (*например*,  $-Cl$ ,  $-F$ )). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-2-Cl$ -фенил.

[0208] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-OR^{a3}$  (*например*, гидроксид ( $-OH$ ), метокси,  $-OCD_3$ , дифторметокси ( $-OCHF_2$ ), фторметокси ( $-OCH_2F$ ), трифторметокси ( $-OCF_3$ ),  $-OCH(CH_3)CF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ , этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой гидроксид. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой дифторметокси ( $-OCHF_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой трифторметокси ( $-OCF_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-OCH(CH_3)CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-OCH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой циклопропилокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ .

[0209] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-N(R^{a3})_2$  (*например*,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{a3}$ ,  $-N(CH_3)R^{a3}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-NHR^{a3}$  (*например*,  $-NHMe$ ,  $-NHEt$ ,  $-NHPr$ ,  $-NH^{iiso}Pr$ ,  $-NH$ циклопропил,  $-NH$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-N(CH_3)R^{a3}$  (*например*,  $-NMe_2$ ,  $-N(CH_3)Et$ ,  $-N(CH_3)Pr$ ,  $-N(CH_3)^{iiso}Pr$ ,  $-N(CH_3)$ циклопропил,  $-N(CH_3)$ циклобутил).

**[0210]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)R^{a3}$  или  $-C(=O)OR^{a3}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)R^{a3}$ , где  $R^{a3}$  является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)CH_3$ ,  $-C(=O)$ циклопропил,  $-C(=O)$ циклобутил,  $-C(=O)^{mpem}Bu$ ,  $-C(=O)^{iso}Pr$ ,  $-C(=O)Pr$ ,  $-C(=O)^{iso}Bu$  или  $-C(=O)OMe$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой ацетил ( $-C(=O)Me$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)OR^{a3}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-COOH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $COOMe$ .

**[0211]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-NHC(=O)R^{a3}$  (например,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)Me$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)Et$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)Pr$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)^{iso}Pr$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)Bu$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)^{tpe}Bu$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)$ циклопропил,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-N(CH_3)C(=O)R^{a3}$  (например,  $N(CH_3)C(=O)Me$ ,  $N(CH_3)C(=O)Et$ ,  $N(CH_3)C(=O)Pr$ ,  $N(CH_3)C(=O)^{iso}Pr$ ,  $N(CH_3)C(=O)Bu$ ,  $N(CH_3)C(=O)^{tpe}Bu$ ,  $N(CH_3)C(=O)$ циклопропил,  $N(CH_3)C(=O)$ циклобутил).

**[0212]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-NHC(=O)OR^{a3}$  (например,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)OMe$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)OEt$ ,  $-NH$ ,  $-NHC(=O)OPr$ ,  $-NHC(=O)O^{iso}Pr$ ,  $-NHC(=O)OBu$ ,  $-NHC(=O)O^{tpe}Bu$ ,  $-NHC(=O)O$ циклопропил,  $-NHC(=O)O$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-N(CH_3)C(=O)OR^{a3}$  (например,  $-N(CH_3)C(=O)OMe$ ,  $-N(CH_3)C(=O)OEt$ ,  $-N(CH_3)C(=O)OPr$ ,  $-N(CH_3)C(=O)O^{iso}Pr$ ,  $-N(CH_3)C(=O)OBu$ ,  $-N(CH_3)C(=O)O^{tpe}Bu$ ,  $-N(CH_3)C(=O)O$ циклопропил,  $-N(CH_3)C(=O)O$ циклобутил).

**[0213]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)N(R^{a3})_2$  (например,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^{a3}$ ,  $-C(=O)N(CH_3)R^{a3}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)NH_2$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)NHR^{a3}$  (например,  $-C(=O)NHMe$ ,  $-C(=O)NHEt$ ,  $-C(=O)NHPr$ ,  $-C(=O)NH^{iso}Pr$ ,  $-C(=O)NHBu$ ,  $-C(=O)NH^{mpem}Bu$ ,  $-C(=O)NH$ циклопропил,  $-C(=O)NH$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)N(CH_3)R^{a3}$  (например,  $-C(=O)NMe_2$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Et$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Pr$ ,  $-C(=O)N(CH_3)^{iso}Pr$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Bu$ ,  $-C(=O)N(CH_3)^{mpem}Bu$ ,  $-C(=O)N(CH_3)$ циклопропил,  $-C(=O)N(CH_3)$ циклобутил).

**[0214]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-OC(=O)N(R^{a3})_2$ . В

определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{a3}}$  (например,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHEt}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHPr}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHBu}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}^{\text{mpem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$ циклопропил,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{a3}}$  (например,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{Pr}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{Bu}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)^{\text{mpem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ циклопропил,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ циклобутил).

**[0215]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a3}}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})$ алкил (например,  $-\text{S}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{Pr}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})$ циклоалкил (например,  $-\text{S}(=\text{O})$ циклопропил,  $-\text{S}(=\text{O})$ циклобутил,  $-\text{S}(=\text{O})$ циклопентил,  $-\text{S}(=\text{O})$ циклогексил).

**[0216]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a3}}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})_2$ алкил (например,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Me}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Et}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Pr}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2^{\text{iso}}\text{Pr}$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})_2$ циклоалкил (например,  $-\text{S}(=\text{O})_2$ циклопропил,  $-\text{S}(=\text{O})_2$ циклобутил,  $-\text{S}(=\text{O})_2$ циклопентил,  $-\text{S}(=\text{O})_2$ циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $\text{S}(=\text{O})_2$ арил (например,  $\text{S}(=\text{O})_2$ фенил).

**[0217]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{SR}^{\text{a3}}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}$ алкил (например,  $-\text{SMe}$ ,  $-\text{SEt}$ ,  $-\text{SPr}$ ,  $-\text{S}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}$ циклоалкил (например,  $-\text{S}$ циклопропил,  $-\text{S}$ циклобутил,  $-\text{S}$ циклопентил,  $-\text{S}$ циклогексил). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}$ арил (например,  $\text{S}$ фенил).

**[0218]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{a3}})\text{R}^{\text{a3}}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{R}^{\text{a3}}$  (например,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{Me}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{Et}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{Pr}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{Bu}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})^{\text{mpem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})$ циклопропил,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)\text{R}^{\text{a3}}$  (например,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)\text{Me}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)\text{Pr}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)\text{Bu}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)^{\text{mpem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)$ циклопропил,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NCH}_3)$ циклобутил).

**[0219]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{NR}^{\text{a3}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a3}}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ алкил (например,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{Pr}$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2^{\text{iso}}\text{Pr}$ ). В определенных

вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-NHS(=O)_2$ циклоалкил (*например*,  $-NHS(=O)_2$ циклопропил,  $-NHS(=O)_2$ циклобутил,  $-NHS(=O)_2$ циклопентил,  $-NHS(=O)_2$ циклогексил). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-N(CH_3)S(=O)_2$ алкил (*например*,  $-N(CH_3)S(=O)_2Me$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2Et$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2^{iso}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклоалкил (*например*,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклопропил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклобутил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклопентил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклогексил).

**[0220]** В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$ . (*например*,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR^{a3}$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a3}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-S(=O)_2NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-S(=O)_2NHR^{a3}$  (*например*,  $-S(=O)_2NHMe$ ,  $-S(=O)_2NHEt$ ,  $-S(=O)_2NHPr$ ,  $-S(=O)_2NH^{iso}Pr$ ,  $-S(=O)_2NH$ циклопропил,  $-S(=O)_2NH$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a3}$  (*например*,  $-S(=O)_2NMe_2$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)Et$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)^{iso}Pr$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)$ циклопропил,  $-S(=O)_2N(CH_3)$ циклобутил).

**[0221]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0222]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием) (*например*,  $-Me$ ,  $-CD_3$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0223]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0224]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0225]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой H.

[0226] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (где каждый водород может быть заменен дейтерием) (*например*,  $-Me$ ,  $-CD_3$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{nprop}Bu$ ,  $-^{тор}Bu$ ,  $-^{изо}Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-Me$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-Et$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-Pr$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-^{iso}Pr$ .

[0227] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой метоксиметил ( $-CH_2OCH_3$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой аминометил (*например*,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ).

[0228] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой трифторметил ( $-CF_3$ ). В других вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой дифторметил ( $-CHF_2$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  представляет собой  $-CH(CH_3)CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

[0229] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой  $-C_3-C_9$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой циклогексил.

[0230] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой 3-10 членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил).

[0231] В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил (*например*, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический

гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 N гетероатома). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиразолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой пиразолил (*например* пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиразинил, пиридазинил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил).

**[0232]** В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой 6-10 членный моно- или бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой фенил.

**[0233]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой циклоалкилалкил (*например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

**[0234]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a3}$  независимо представляет собой бензил.

**[0235]** В некоторых вариантах осуществления  $R^{a3}$  независимо представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

**[0236]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^4$  выбран из H, –D, галогена, –CN, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкенила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>

галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a4}$ ,  $-N(R^{a4})_2$ ,  $-C(=O)R^{a4}$ ,  $-C(=O)OR^{a4}$ ,  $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$ ,  $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$ ,  $-C(=O)N(R^{a4})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{a4})_2$ ,  $-S(=O)R^{a4}$ ,  $-S(=O)_2R^{a4}$ ,  $-SR^{a4}$ ,  $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$ ,  $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$  и  $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$ , причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении.

**[0237]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-OR^{a4}$  и  $-N(R^{a4})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-NH_2$  или оксо, и при этом каждый  $R^{a4}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила.

**[0238]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{i30}Pr$ ,  $-^H Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  алкенила (*например*, винил, пропенил),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (*например*,  $-CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ),  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила (*например*,  $-CH_2OH$ ),  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил),  $-C_6-C_{10}$  арила (*например*, фенил),  $-OR^{a4}$  и  $-N(R^{a4})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ), и при этом каждый  $R^{a4}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{i30}Pr$ ,  $-^H Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0239]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из H, -D,  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-^{i30}Pr$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклопропила (замещенный 0, 1 или 2 примерами из  $-CN$ ,  $-F$  или  $-Me$ ), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из  $-F$ ), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена),  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-O^{i30}Pr$ ,  $-OMe$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ,  $-N(Me)_2$  и  $-NHMe$  и  $-NH^{i30}Pr$ .

[0240] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена (*например*, -F, -Cl), -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил (*например*, -Me, -Et, -Pr, -<sup>iso</sup>Pr, -<sup>n</sup>Bu, -втор-Bu, -изо-Bu, -<sup>mpem</sup>Bu), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила (*например*, винил, пропенил), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила (*например*, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкила (*например*, -CH<sub>2</sub>OH), -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил), -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила (*например*, фенил), -OR<sup>a4</sup> и -N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, -F, -Cl), и при этом каждый R<sup>a4</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -<sup>iso</sup>Pr, -<sup>n</sup>Bu, -втор-Bu, -изо-Bu, -<sup>mpem</sup>Bu), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>) и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

[0241] В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из H, -D, -CN, -C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -Cl, -F, -Me, -<sup>iso</sup>Pr, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, циклопропила (замещенный 0 или 1 примером из -CN), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из -F), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена), -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -O<sup>iso</sup>Pr, -OMe, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(Me)<sub>2</sub> и -NHMe и -NH<sup>iso</sup>Pr.

[0242] В определенных вариантах осуществления R<sup>4</sup> выбран из H и -OMe.

[0243] В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -D.

[0244] В определенных вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -I.

[0245] В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -CN.

[0246] В определенных вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил (*например*, -Me, -Et, -Pr, -<sup>iso</sup>Pr, -<sup>n</sup>Bu, -втор-Bu, -изо-Bu, -<sup>mpem</sup>Bu, -C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -Pr. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -изоPr. В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

[0247] В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкенил (*например*, винил, пропенил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой винил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой пропенил (*например*, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой проп-1-ен-2-ил ( $-C(=CH_2)CH_3$ ).

[0248] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой метоксиметил ( $-CH_2OCH_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой аминометил (*например*,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ .

[0249] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$  галогеналкил (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой трифторметил ( $-CF_3$ ). В других вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой дифторметил ( $-CHF_2$ ). В других вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

[0250] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$  гидроксилалкил (*например*,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой гидроксиметил ( $-CH_2OH$ ).

[0251] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_3-C_{10}$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой необязательно замещенный циклопропил (*например*, замещенный 0, 1 или 2 примерами из  $-CN$ ,  $-F$  или  $-Me$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклогексил.

[0252] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой необязательно замещенный 3-10 членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой азетидинил. В определенных вариантах осуществления азетидинил представляет собой необязательно замещенный (*например*, замещенный 0 или 1 примером из  $-F$  или  $-Me$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$

представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой азепанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил.

**[0253]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклоалкилалкил (*например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

**[0254]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой бензил.

**[0255]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

**[0256]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_6-C_{10}$  арил (*например*, фенил, нафтил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой необязательно замещенный фенил (*например*, фенил замещенный 0 или 1 примером из галогена (*например*,  $-Cl$ ,  $-F$ )). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-2-Cl$ -фенил.

**[0257]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OR^{a4}$  (*например*, гидроксид ( $-OH$ ), метокси, дифторметокси ( $-OCHF_2$ ), трифторметокси ( $-OCF_3$ ),  $-OCH(CH_3)CF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ , этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой гидроксид. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой дифторметокси ( $-OCHF_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой трифторметокси ( $-OCF_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OCH(CH_3)CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OCH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой циклопропилокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ .

**[0258]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-N(R^{a4})_2$  (*например*,  $-$

$\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{a4}}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{a4}}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NHR}^{\text{a4}}$  (например,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NHPr}$ ,  $-\text{NH}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{NH}$ циклопропил,  $-\text{NH}$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{a4}}$  (например,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{Pr}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ циклопропил,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ циклобутил).

**[0259]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a4}}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a4}}$ , где  $\text{R}^{\text{a4}}$  является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ циклопропил,  $-\text{C}(\text{O})$ циклобутил,  $-\text{C}(\text{O})^{\text{mprem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{C}(\text{O})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Pr}$ ,  $-\text{C}(\text{O})^{\text{iso}}\text{Bu}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой ацетил ( $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{COOH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{COOMe}$ .

**[0260]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a4}}$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a4}}$  (например,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Pr}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Bu}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})^{\text{tpet}}\text{Bu}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})$ циклопропил,  $-\text{NHC}(=\text{O})$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a4}}$  (например,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})^{\text{tpet}}\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ циклопропил,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ циклобутил).

**[0261]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$  (например,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OMe}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OEt}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OPr}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OBu}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}^{\text{tpet}}\text{Bu}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ циклопропил,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$  (например,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OPr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OBu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}^{\text{tpet}}\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}$ циклопропил,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}$ циклобутил).

**[0262]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a4}})_2$  (например,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{a4}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{a4}}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{a4}}$  (например,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHPr}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHBu}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}^{\text{mprem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ циклопропил,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления

$R^4$  представляет собой  $-C(=O)N(CH_3)R^{a4}$  (например,  $-C(=O)NMe_2$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Et$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Pr$ ,  $-C(=O)N(CH_3)^{iso}Pr$ ,  $-C(=O)N(CH_3)Bu$ ,  $-C(=O)N(CH_3)^{tert}Bu$ ,  $-C(=O)N(CH_3)$ циклопропил,  $-C(=O)N(CH_3)$ циклобутил).

[0263] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OC(=O)N(R^{a4})_2$ . В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OC(=O)NHR^{a4}$  (например,  $-OC(=O)NHMe$ ,  $-OC(=O)NHEt$ ,  $-OC(=O)NHPr$ ,  $-OC(=O)NH^{iso}Pr$ ,  $-OC(=O)NHBu$ ,  $-OC(=O)NH^{tert}Bu$ ,  $-OC(=O)NH$ циклопропил,  $-OC(=O)NH$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OC(=O)N(CH_3)R^{a4}$  (например,  $-OC(=O)NMe_2$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)Et$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)Pr$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)^{iso}Pr$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)Bu$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)^{tert}Bu$ ,  $-OC(=O)N(CH_3)$ циклопропил,  $-OC(=O)N(CH_3)$ циклобутил).

[0264] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)R^{a4}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)$ алкил (например,  $-S(=O)Me$ ,  $-S(=O)Et$ ,  $-S(=O)Pr$ ,  $-S(=O)^{iso}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)$ циклоалкил (например,  $-S(=O)$ циклопропил,  $-S(=O)$ циклобутил,  $-S(=O)$ циклопентил,  $-S(=O)$ циклогексил).

[0265] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2R^{a4}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2$ алкил (например,  $-S(=O)_2Me$ ,  $-S(=O)_2Et$ ,  $-S(=O)_2Pr$ ,  $-S(=O)_2^{iso}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2$ циклоалкил (например,  $-S(=O)_2$ циклопропил,  $-S(=O)_2$ циклобутил,  $-S(=O)_2$ циклопентил,  $-S(=O)_2$ циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $S(=O)_2$ арил (например,  $S(=O)_2$ фенил).

[0266] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-SR^{a4}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S$ алкил (например,  $-SMe$ ,  $-SEt$ ,  $-SPr$ ,  $-S^{iso}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S$ циклоалкил (например,  $-S$ циклопропил,  $-S$ циклобутил,  $-S$ циклопентил,  $-S$ циклогексил). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S$ арил (например,  $S$ фенил).

[0267] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)(=NH)R^{a4}$  (например,  $-S(=O)(=NH)Me$ ,  $-S(=O)(=NH)Et$ ,  $-S(=O)(=NH)Pr$ ,  $-S(=O)(=NH)^{iso}Pr$ ,  $-S(=O)(=NH)Bu$ ,  $-S(=O)(=NH)^{tert}Bu$ ,  $-S(=O)(=NH)$ циклопропил,  $-S(=O)(=NH)$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)(=NCH_3)R^{a4}$  (например,  $-S(=O)(=NCH_3)Me$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)Et$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)Pr$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)^{iso}Pr$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)Bu$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)^{tert}Bu$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)$ циклопропил,  $-S(=O)(=NCH_3)$ циклобутил).

$S(=O)(=NCH_3)$ циклобутил).

**[0268]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ . В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-NHS(=O)_2$ алкил (*например*,  $-NHS(=O)_2Me$ ,  $-NHS(=O)_2Et$ ,  $-NHS(=O)_2Pr$ ,  $-NHS(=O)_2^{iso}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-NHS(=O)_2$ циклоалкил (*например*,  $-NHS(=O)_2$ циклопропил,  $-NHS(=O)_2$ циклобутил,  $-NHS(=O)_2$ циклопентил,  $-NHS(=O)_2$ циклогексил). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-N(CH_3)S(=O)_2$ алкил (*например*,  $-N(CH_3)S(=O)_2Me$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2Et$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$ ,  $-N(CH_3)S(=O)_2^{iso}Pr$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклоалкил (*например*,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклопропил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклобутил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклопентил,  $-N(CH_3)S(=O)_2$ циклогексил).

**[0269]** В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$ . (*например*,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR^{a4}$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a4}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2NHR^{a4}$  (*например*,  $-S(=O)_2NHMe$ ,  $-S(=O)_2NHEt$ ,  $-S(=O)_2NHPr$ ,  $-S(=O)_2NH^{iso}Pr$ ,  $-S(=O)_2NH$ циклопропил,  $-S(=O)_2NH$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a4}$  (*например*,  $-S(=O)_2NMe_2$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)Et$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)^{iso}Pr$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)$ циклопропил,  $-S(=O)_2N(CH_3)$ циклобутил).

**[0270]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^{a4}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0271]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0272]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой H.

**[0273]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{трет}Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-Me$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-Et$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-Pr$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-^{iso}Pr$ .

[0274] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой метоксиметил ( $-CH_2OCH_3$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой аминометил (*например*,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ).

[0275] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой трифторметил ( $-CF_3$ ). В других вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой дифторметил ( $-CHF_2$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  представляет собой  $-CH(CH_3)CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

[0276] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой  $-C_3-C_9$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой циклогексил.

[0277] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой 3–10-членный гетероциклический (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил).

[0278] В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой 5–10-членный гетероарил (*например*, 5–6-членный моноциклический гетероарил или 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 N гетероатома). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пирозолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет

собой пиразолил (*например* пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиазинил, пиридазинил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил).

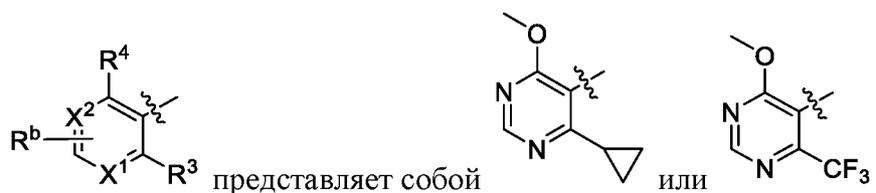
[0279] В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой 6-10 членный моно- или бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой фенил.

[0280] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой циклоалкилалкил (*например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридирилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

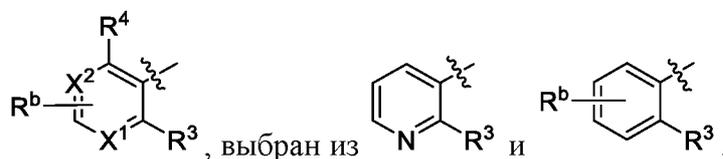
[0281] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой бензил.

[0282] В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  независимо представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

[0283] В определенных вариантах осуществления фрагмент, представленный



[0284] В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представленный



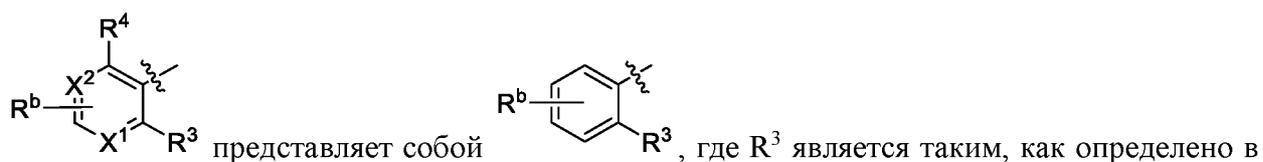
[0285] В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представленный



где  $R^3$  является таким, как определено в данном документе.

[0286] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из циклопропила,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{isoPr}$  и  $-\text{OMe}$ .

[0287] В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представленный



данном документе.

[0288] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{isoPr}$ ,  $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{2-Cl-фенила}$ ,  $-\text{CF}_3$  и циклопропила.

[0289] Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из  $\text{H}$ ,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  алкила,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  гетероалкила,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкила или  $R^c$  и  $R^{c'}$  могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $-\text{C}_3-\text{C}_9$  циклоалкила или карбонила.

[0290] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из  $\text{H}$  и  $-\text{Me}$ , или взяты вместе с образованием карбонильной группы или циклопропильной группы.

[0291] В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  представляет собой  $\text{H}$ , а  $R^{c'}$  представляет собой  $-\text{Me}$ .

[0292] В определенных вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ .

[0293] В определенных вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил (например,  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{Pr}$ ,  $-\text{isoPr}$ ,  $-\text{tBu}$ ,  $-\text{втор-Bu}$ ,  $-\text{изо-Bu}$ ,  $-\text{третBu}$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-\text{Me}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-\text{Et}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-\text{Pr}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-\text{изоPr}$ .

[0294] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой метоксиметил ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). В некоторых вариантах

осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой гидроксиметил ( $-CH_2OH$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой аминометил (*например*,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ .

**[0295]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой  $-C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой трифторметил ( $-CF_3$ ). В других вариантах осуществления каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо представляет собой дифторметил ( $-CHF_2$ ).

**[0296]** В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^{c'}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбонильной группы ( $C(=O)$ ).

**[0297]** В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^{c'}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $-C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил). В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^{c'}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^{c'}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклобутила. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^{c'}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопентила. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^{c'}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклогексила.

**[0298]** Как обычно определено в настоящем документе, кольцо А выбрано из  $C_6-C_{10}$  арила, 5-10-членного гетероарила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила.

**[0299]** В определенных вариантах осуществления кольцо А выбрано из фенила, пиридинила (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил), тиофенил (*например*, тиофен-2-ил), циклогексила, пиперидинила (*например*, пиперидин-4-ил, пиперидин-2-ил) и пиперазина.

**[0300]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота (*например*, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, пиридазинил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридин-2-ил.

**[0301]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил (*например*, фенил, нафтил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил.

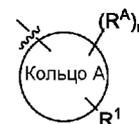
**[0302]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-членный

гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S (*например*, фуранил, тиофенил, пирролил, пиразолил, тиазолил, тиadiaзолил, оксазолил, оксадиазолил, триазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой тиофен-2-ил.

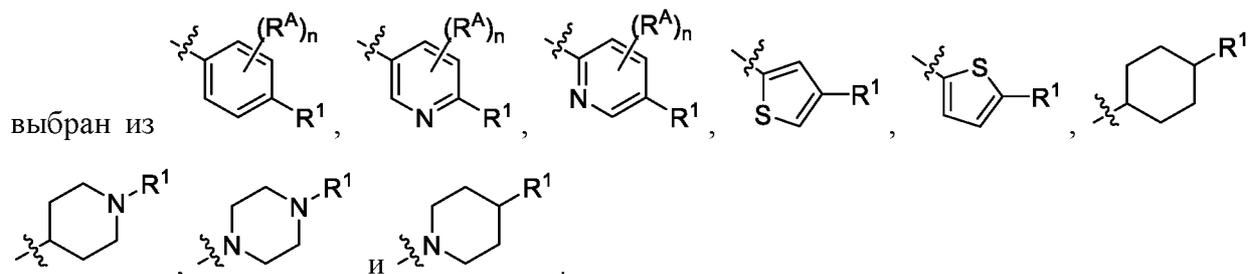
**[0303]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой циклогексил.

**[0304]** В других вариантах осуществления кольцо А представляет собой 3-10 членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S (*например*, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, diaзепанил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из пиперидинила и пиперазинила. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиперидинил (*например*, пиперидин-4-ил, пиперидин-1-ил). В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиперазинил (*например*, пиперазин-4-ил).

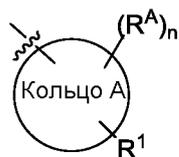
**[0305]** В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представленный



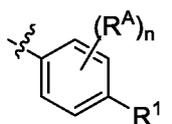
выбран из



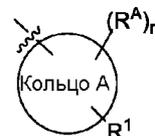
**[0306]** В определенных вариантах осуществления фрагмент, представленный



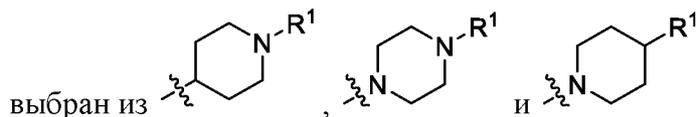
, представляет собой



**[0307]** В определенных вариантах осуществления фрагмент, представленный



**[0308]** В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представленный



**[0309]** Как обычно определено в настоящем документе,  $n$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $n$  выбран из 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 2.

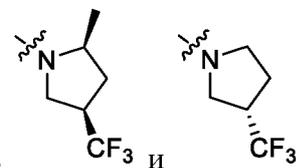
**[0310]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксильного алкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $-OR^{A1}$ ,  $-N(R^{A1})$ , где каждый  $R^{A1}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила. В определенных вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-D$ , галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{mprem}Bu$ ),  $-OH$  и  $-O-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OPr$ ,  $-O^{iso}Pr$ ,  $-O^nBu$ ,  $-O^{mprem}Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Me$ ,  $-OH$  и  $-OMe$ .

**[0311]** Как обычно определено в настоящем документе  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл.

**[0312]** В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 5-10 членный гетероарил или 3-10 членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления гетероарил или гетероцикл замещен 0, 1 или 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления гетероарил или гетероцикл замещен 1 или 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления гетероарил или гетероцикл замещен 1 примером  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления гетероарил или гетероцикл замещен 2 примерами  $R^5$ .

**[0313]** В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 3-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из  $O$ ,  $N$  и  $S$  (*например*, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил,

пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 5-членный моноциклический гетероцикл (например, тетрагидрофуранил, пирролидинил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пирролидинил (например, пирролидин-1-ил).



[0314] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из

[0315] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 0, 1 или 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 1 примером  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 3 примерами  $R^5$ .

[0316] В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, фуранила, тиофенила, оксазолила, тиadiaзолила, оксадиазолила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пирролил (например, пиррол-2-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил (например, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразол-1-ил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолил (например, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазол-2-ил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой тиазолил (например, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фуранил (например, фуран-2-ил, фуран-3-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой тиофенил (например, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой оксазолил (например, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой тиadiaзолил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 0, 1 или 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 1 или 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах

осуществления  $R^1$  является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 1 примером  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен 3 примерами  $R^5$ .

**[0317]** В определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из необязательно замещенного имидазолила (*например*, имидазол-2-ил) и пиразолил (*например*, пиразол-1-ил). В некоторых вариантах осуществления имидазолил и пиразолил замещены 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления имидазолил и пиразолил замещены 1 или 2 примерами  $R^5$ .

**[0318]** В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолил (*например*, имидазол-2-ил), замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолил (*например*, имидазол-2-ил), замещенный 0, 1 или 2 примерами из  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный имидазолил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолил, замещенный одним примером  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолил (*например*, имидазол-2-ил), замещенный 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолил (*например*, имидазол-2-ил), замещенный 3 примерами  $R^5$ .

**[0319]** В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил (*например*, пиразол-1-ил), замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил (*например*, пиразол-1-ил), замещенный 0, 1 или 2 примерами из  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним примером  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил (*например*, пиразол-1-ил), замещенный 2 примерами  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил (*например*, пиразол-1-ил), замещенный 3 примерами  $R^5$ .

**[0320]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^5$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a5}$ ,  $-N(R^{a5})_2$ ,  $-C(=O)R^{a5}$ ,  $-C(=O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a5}C(=O)R^{a5}$ ,  $-NR^{a5}C(=O)OR^{a5}$ ,  $-C(=O)N(R^{a5})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{a5})_2$ ,  $-S(=O)R^{a5}$ ,  $-S(=O)_2R^{a5}$ ,  $-SR^{a5}$ ,  $-S(=O)(=NR^{a5})R^{a5}$ ,  $-NR^{a5}S(=O)_2R^{a5}$  и  $-S(=O)_2N(R^{a5})_2$ , причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении.

**[0321]** В определенных вариантах осуществления  $R^5$  выбран из галогена (*например*,  $-F$ ,  $-$

Cl, -Br), -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -*iso*Pr, -*n*Bu, -*трет*Bu), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (*например*, -OMe, -OEt, -OPr, -O*iso*Pr, -O*n*Bu, -O*трет*Bu), -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил) и 3-10 членного гетероциклила (*например*, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил), причем каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1 или 2 примерами -Me, -OMe, -OH, -CN, галогена (*например*, -F, -Cl).

[0322] В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из -CN, -F, -Cl, -Br, -Me, -Et, -*iso*Pr, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OMe, -OEt, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, циклопропила, оксетанила и азетидинила (*например*, N-метил-азетидин-3-ил).

[0323] В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -I.

[0324] В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -CN.

[0325] В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил (*например*, -Me, -Et, -Pr, -*iso*Pr, -*n*Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu, -*трет*Bu). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -Pr. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -*изо*Pr.

[0326] В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой метоксиметил (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой аминометил (*например*, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

[0327] В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой трифторметил (-CF<sub>3</sub>). В других вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой дифторметил (-CHF<sub>2</sub>). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. В других вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>.

[0328] В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

гидроксиалкил (*например*,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой гидроксипропил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**[0329]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой циклогексил.

**[0330]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой 3-10 членный гетероциклический алкил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой азетидинил (*например*, N-метилазетидин-3-ил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой азепанил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил.

**[0331]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой циклоалкилалкил (*например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридирилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

**[0332]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой бензил.

**[0333]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

**[0334]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{OR}^{\text{a5}}$  (*например*, гидроксильный ( $-\text{OH}$ ), метокси, дифторметокси ( $-\text{OCHF}_2$ ), трифторметокси ( $-\text{OCF}_3$ ), –

$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ , этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой дифторметокси ( $-\text{OCHF}_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой трифторметокси ( $-\text{OCF}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой циклопропилокси.

**[0335]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{N}(\text{R}^{\text{a5}})_2$  (например,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{a5}}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{a5}}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{NHR}^{\text{a5}}$  (например,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NHPr}$ ,  $-\text{NH}^i\text{Pr}$ ,  $-\text{NH}$ циклопропил,  $-\text{NH}$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{a5}}$  (например,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{Pr}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ циклопропил,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ циклобутил).

**[0336]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a5}}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a5}}$ , где  $\text{R}^{\text{a5}}$  является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ циклопропил,  $-\text{C}(\text{O})$ циклобутил,  $-\text{C}(\text{O})^{\text{mpem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{C}(\text{O})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Pr}$ ,  $-\text{C}(\text{O})^{\text{iso}}\text{Bu}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой ацетил ( $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{COOH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{COOMe}$ .

**[0337]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a5}}$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a5}}$  (например,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Pr}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Bu}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})^{\text{mpem}}\text{Bu}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})$ циклопропил,  $-\text{NHC}(=\text{O})$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a5}}$  (например,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})^{\text{mpem}}\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ циклопропил,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ циклобутил).

**[0338]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$  (например,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OMe}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OEt}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OPr}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OBu}$ ,

$\text{NHC(=O)O}^{\text{тсг}}\text{Bu}$ ,  $\text{NHC(=O)O}$ циклопропил,  $\text{NHC(=O)O}$ циклобутил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)OR}^{\text{а5}}$  (например,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)OMe}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)OEt}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)OPr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)O}^{\text{изо}}\text{Pr}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)OBu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)O}^{\text{тсг}}\text{Bu}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)O}$ циклопропил,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(=O)O}$ циклобутил).

**[0339]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C(=O)N}(\text{R}^{\text{а5}})_2$  (например,  $-\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{C(=O)NHR}^{\text{а5}}$ ,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{а5}}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C(=O)NH}_2$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C(=O)NHR}^{\text{а5}}$  (например,  $-\text{C(=O)NHMe}$ ,  $-\text{C(=O)NHEt}$ ,  $-\text{C(=O)NHPr}$ ,  $-\text{C(=O)NH}^{\text{изо}}\text{Pr}$ ,  $-\text{C(=O)NHBu}$ ,  $-\text{C(=O)NH}^{\text{трет}}\text{Bu}$ ,  $-\text{C(=O)NH}$ циклопропил,  $-\text{C(=O)NH}$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{а5}}$  (например,  $-\text{C(=O)NMe}_2$ ,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)\text{Pr}$ ,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)^{\text{изо}}\text{Pr}$ ,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)\text{Bu}$ ,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)^{\text{трет}}\text{Bu}$ ,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)$ циклопропил,  $-\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)$ циклобутил).

**[0340]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{OC(=O)N}(\text{R}^{\text{а5}})_2$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{OC(=O)NHR}^{\text{а5}}$  (например,  $-\text{OC(=O)NHMe}$ ,  $-\text{OC(=O)NHEt}$ ,  $-\text{OC(=O)NHPr}$ ,  $-\text{OC(=O)NH}^{\text{изо}}\text{Pr}$ ,  $-\text{OC(=O)NHBu}$ ,  $-\text{OC(=O)NH}^{\text{трет}}\text{Bu}$ ,  $-\text{OC(=O)NH}$ циклопропил,  $-\text{OC(=O)NH}$ циклобутил). В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)\text{R}^{\text{а5}}$  (например,  $-\text{OC(=O)NMe}_2$ ,  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)\text{Pr}$ ,  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)^{\text{изо}}\text{Pr}$ ,  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)\text{Bu}$ ,  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)^{\text{трет}}\text{Bu}$ ,  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)$ циклопропил,  $-\text{OC(=O)N}(\text{CH}_3)$ циклобутил).

**[0341]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{S(=O)R}^{\text{а5}}$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{S(=O)}$ алкил (например,  $-\text{S(=O)Me}$ ,  $-\text{S(=O)Et}$ ,  $-\text{S(=O)Pr}$ ,  $-\text{S(=O)}^{\text{изо}}\text{Pr}$ ). В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{S(=O)}$ циклоалкил (например,  $-\text{S(=O)}$ циклопропил,  $-\text{S(=O)}$ циклобутил,  $-\text{S(=O)}$ циклопентил,  $-\text{S(=O)}$ циклогексил).

**[0342]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{а5}}$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{S(=O)}_2$ алкил (например,  $-\text{S(=O)}_2\text{Me}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{Et}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{Pr}$ ,  $-\text{S(=O)}_2^{\text{изо}}\text{Pr}$ ). В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{S(=O)}_2$ циклоалкил (например,  $-\text{S(=O)}_2$ циклопропил,  $-\text{S(=O)}_2$ циклобутил,  $-\text{S(=O)}_2$ циклопентил,  $-\text{S(=O)}_2$ циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{S(=O)}_2$ арил (например,  $\text{S(=O)}_2$ фенил).

**[0343]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{SR}^{\text{а5}}$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{S}$ алкил (например,  $-\text{SMe}$ ,

–SEt, –SPr, –S<sup>iso</sup>Pr). В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –Сциклоалкил (*например*, –Сциклопропил, –Сциклобутил, –Сциклопентил, –Сциклогексил). В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –Sарил (*например*, Sфенил).

**[0344]** В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –S(=O)(=NR<sup>a5</sup>)R<sup>a5</sup>. В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –S(=O)(=NH)R<sup>a5</sup> (*например*, –S(=O)(=NH)Me, –S(=O)(=NH)Et, –S(=O)(=NH)Pr, –S(=O)(=NH)<sup>iso</sup>Pr, –S(=O)(=NH)Bu, –S(=O)(=NH)<sup>tert</sup>Bu, –S(=O)(=NH)циклопропил, –S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)R<sup>a5</sup> (*например*, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)Me, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)Et, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)Pr, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)<sup>iso</sup>Pr, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)Bu, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)<sup>tert</sup>Bu, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)циклопропил, –S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)циклобутил).

**[0345]** В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –NR<sup>a5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup>. В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –NHS(=O)<sub>2</sub>алкил (*например*, –NHS(=O)<sub>2</sub>Me, –NHS(=O)<sub>2</sub>Et, –NHS(=O)<sub>2</sub>Pr, –NHS(=O)<sub>2</sub><sup>iso</sup>Pr). В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –NHS(=O)<sub>2</sub>циклоалкил (*например*, –NHS(=O)<sub>2</sub>циклопропил, –NHS(=O)<sub>2</sub>циклобутил, –NHS(=O)<sub>2</sub>циклопентил, –NHS(=O)<sub>2</sub>циклогексил). В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>алкил (*например*, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>Me, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>Et, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>Pr, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub><sup>iso</sup>Pr). В определенных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>циклоалкил (*например*, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>циклопропил, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>циклобутил, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>циклопентил, –N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>циклогексил).

**[0346]** В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>. (*например*, –S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a5</sup>, –S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>a5</sup>). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>a5</sup> (*например*, –S(=O)<sub>2</sub>NHMe, –S(=O)<sub>2</sub>NHEt, –S(=O)<sub>2</sub>NHPr, –S(=O)<sub>2</sub>NH<sup>iso</sup>Pr, –S(=O)<sub>2</sub>NHциклопропил, –S(=O)<sub>2</sub>NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой –S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)R<sup>a5</sup> (*например*, –S(=O)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, –S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)Et, –S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)Pr, –S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sup>iso</sup>Pr, –S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)циклопропил, –S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)циклобутил).

**[0347]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый R<sup>a5</sup> независимо выбран из H, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила, –C<sub>3</sub>–C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0348]** В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>a5</sup> независимо выбран из H, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>

алкила (*например*,  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{Pr}$ ,  $-\textit{iso}\text{Pr}$ ,  $-\textit{n}\text{Bu}$ ,  $-\textit{mpem}\text{Bu}$ ,  $-\textit{втор}\text{-Bu}$ ,  $-\textit{изо}\text{-Bu}$ ) и  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкила (*например*,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ).

**[0349]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой H.

**[0350]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил (*например*,  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{Pr}$ ,  $-\textit{iso}\text{Pr}$ ,  $-\textit{n}\text{Bu}$ ,  $-\textit{mpem}\text{Bu}$ ,  $-\textit{втор}\text{-Bu}$ ,  $-\textit{изо}\text{-Bu}$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\text{Me}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\text{Et}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\text{Pr}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\textit{iso}\text{Pr}$ .

**[0351]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой метоксиметил ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой гидроксиметил ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой аминометил (*например*,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**[0352]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой трифторметил ( $-\text{CF}_3$ ). В других вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой дифторметил ( $-\text{CHF}_2$ ). В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  представляет собой  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ .

**[0353]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой  $-\text{C}_3\text{-C}_9$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой циклогексил.

**[0354]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой 3-10 членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил).

**[0355]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a5}}$  независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил (*например*, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-

членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой 5–6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 N гетероатома). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиразолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой пиразолил (*например* пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиразинил, придазинил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил).

**[0356]** В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой 6-10 членный моно- или бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой фенил.

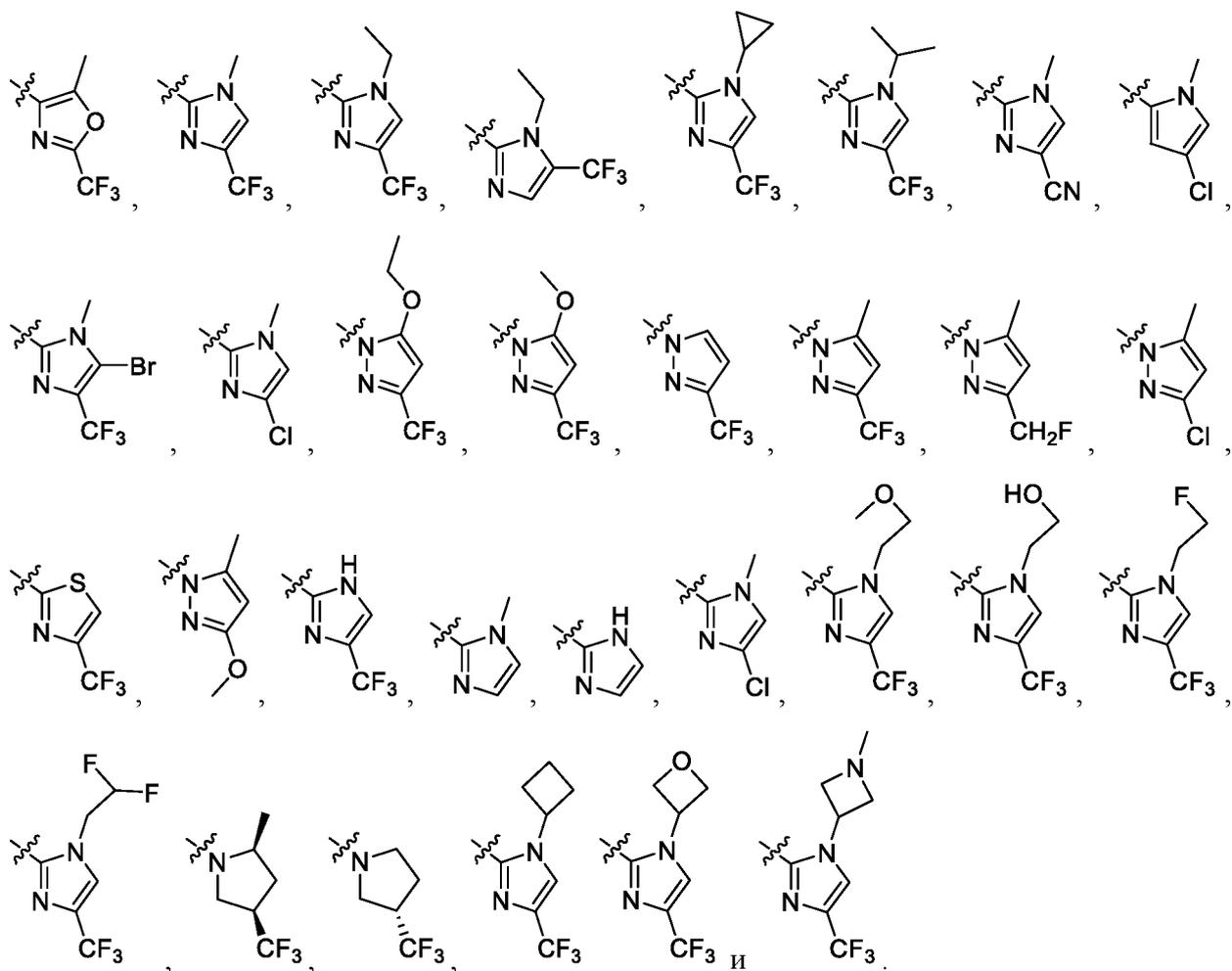
**[0357]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a5}$  независимо представляет собой циклоалкилалкил (*например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a5}$  независимо представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

**[0358]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a5}$  независимо представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{a5}$  независимо представляет собой бензил.

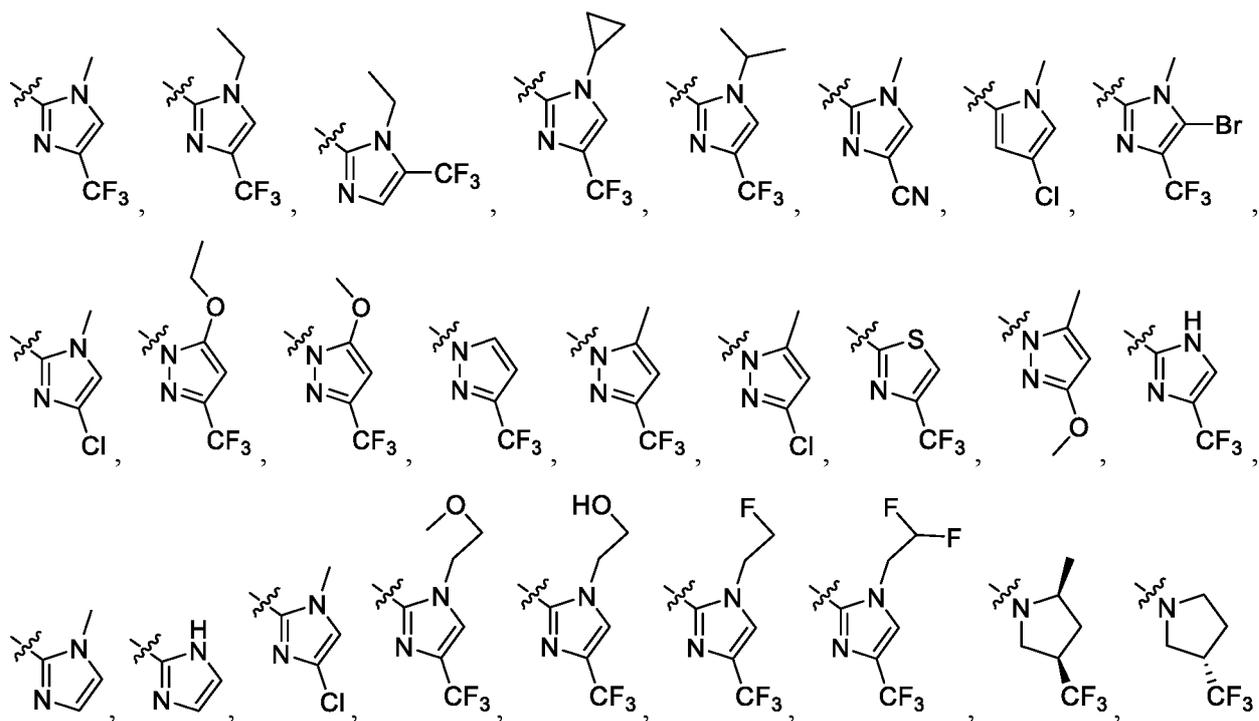
**[0359]** В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  независимо представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил,

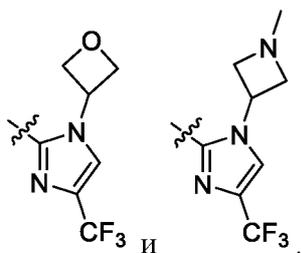
пиразолилметил).

[0360] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из:

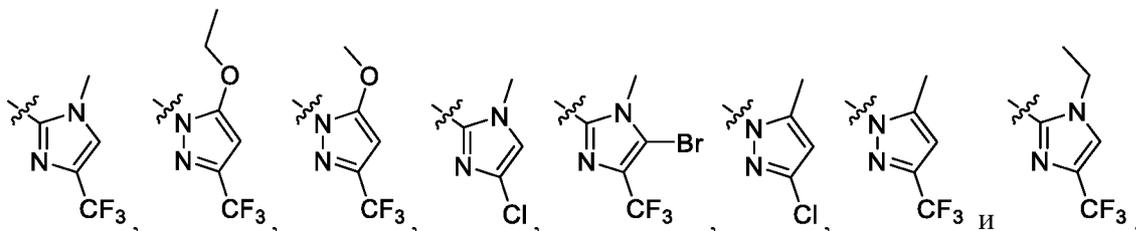


[0361] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из:





[0362] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из



[0363] Как обычно определено в настоящем документе,  $R^2$  выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила и арилалкила, причем каждый водород алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксилалкила и арилалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия;

[0364] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{tert}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (*например*,  $-CH_2CH_2OMe$ ),  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил), причем каждый водород алкила, галогеналкила и гетероалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия.

[0365] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклобутила и  $-CH_2CH_2OMe$ .

[0366]  $-C_1-C_6$  алкил, причем один или более атомов водорода алкила заменены атомом дейтерия. (*например*,  $-CD_3$ ,  $-CD_2CD_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CD_3$ .

[0367] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой H или  $-Me$ .

[0368] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{tert}Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-Me$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-Et$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-Pr$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-^{iso}Pr$ .

[0369] В определенных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{tert}Bu$ ), причем один или более атомов водорода алкила заменены атомом дейтерия. (*например*,  $-CD_3$ ,  $-CD_2CD_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CD_3$ .

[0370] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$  гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой метоксиметил ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой аминометил (*например*,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

**[0371]** В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой трифторметил ( $-\text{CF}_3$ ). В других вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой дифторметил ( $-\text{CHF}_2$ ).

**[0372]** В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  гидроксилалкил (*например*,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой гидроксиметил ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**[0373]** В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой бензил.

**[0374]** Как обычно определено в настоящем документе,  $R^6$  представляет собой H,  $-\text{D}$ , галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  алкинил,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  гетероалкил,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкил,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  гидроксилалкил,  $-\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкил, 3-10 членный гетероцикл,  $-\text{C}_6-\text{C}_{10}$  арил, 6-10 членный гетероарил, гетероциклилалкил, гетероарилалкил, арилалкил, циклоалкилалкил,  $-\text{OR}^{\text{a6}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{a6}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a6}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a6}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a6}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a6}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a6}})_2$  и  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a6}})_2$ , причем каждый алкил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

**[0375]** В определенных вариантах осуществления  $R^6$  выбран из H,  $-\text{D}$ ,  $-\text{CN}$ , галогена (*например*,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ),  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  алкила (*например*,  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{Pr}$ ,  $-\text{isoPr}$ ,  $-\text{nBu}$ ,  $-\text{tertBu}$ ),  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкила (*например*,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ),  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  алкинила (*например*,  $-\text{CCH}$ ,  $-\text{CC}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CC}$ -циклопропил),  $-\text{C}_6-\text{C}_{10}$  арила (*например*, фенил, замещенный 0-1 примерами  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкила),  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{a6}})_2$  (*например*,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ),  $-\text{C}_3-\text{C}_{10}$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил), 6-10 членного гетероарила (*например*, пиридинил),  $-\text{N}(\text{R}^{\text{a6}})_2$  (*например*,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ),  $-\text{OH}$  и  $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкила})$  (*например*,  $-\text{OMe}$ ).

**[0376]** В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  выбран из H,  $-\text{D}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{Pr}$ ,  $-\text{isoPr}$ ,  $-\text{nBu}$ ,  $-\text{tertBu}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ , фенила (*например*, 2- $-\text{isoPr}$ -фенил),  $-\text{пиридинила}$  (*например*, 2-пиридинил),  $-\text{CC}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CC}$ -циклопропила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{OH}$  и  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  выбран из H,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Me}$  и  $-\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой H.

**[0377]** В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой D.

**[0378]** В определенных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-Cl$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-F$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-Br$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-I$ .

**[0379]** В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-CN$ .

**[0380]** В определенных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{i}Pr$ ,  $-^{n}Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-Me$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-Et$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-Pr$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-^{i}Pr$ .

**[0381]** В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой метоксиметил ( $-CH_2OCH_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой гидроксиметил ( $-CH_2OH$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой аминотетил (*например*,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ .

**[0382]** В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-C_1-C_6$  галоген алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой трифторметил ( $-CF_3$ ). В других вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой дифторметил ( $-CHF_2$ ).

**[0383]** В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-C_3-C_{10}$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой циклогексил.

**[0384]** В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой гидроксид ( $-OH$ ). В определенных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-O(C_1-C_6$  алкил) (*например*, метокси, этокси, пропокси, изопропокси). В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой изопропокси.

**[0385]** Как обычно определено в настоящем документе, каждый  $R^{a6}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероцикла, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного

гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a6}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{i}Pr$ ,  $-^{n}Bu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0386]** В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений таблицы 1.

**[0387]** В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер или стереоизомер, как определено в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент.

**[0388]** В различных вариантах реализации соединения по данному изобретению представляют собой ингибиторы USP1, которые снижают уровень белка USP1 и/или ингибируют или снижают по меньшей мере одну биологическую активность белка USP1.

**[0389]** В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению специфически связываются с белком USP1. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению специфически связываются с белком USP1 в комплекс USP1-UAF1. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению специфически связываются с мРНК USP1. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению специфически связываются с белком USP1 (с одним или в комплекс USP1-UAF1) или мРНК USP1. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению специфически связываются с UAF1 (отдельно или в комплексе USP1-UAF1) и ингибируют или снижают образование или активность комплекса USP1-UAF1.

**[0390]** В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению уменьшают образование комплекса USP1-UAF1. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению уменьшают активность комплекса USP1-UAF1. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению снижают деубиквитиназную активность USP1. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению увеличивают моноубиквитинированную PCNA. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению увеличивают моноубиквитинированную FANCD2. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению увеличивают моноубиквитинированную FANCI.

**[0391]** В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению не связываются с другими деубиквитиназами, другими белками USP или другими комплексами UAF1 (например, USP46-UAF1) и не связывают деубиквитиназы, другие белки USP или другие комплексы UAF1 (например, USP46-UAF1) по меньшей мере с 5 - кратным, по меньшей мере 10-кратным, по меньшей мере 20-кратным или по меньшей мере 100-кратным снижением аффинности по сравнению с аффинностью к USP1 (т. е. KD ингибитора USP1 к другим деубиквитиназам, другим белкам USP или другим комплексам UAF1) (например, USP46-UAF1) по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз.

Определенные соединения по данному изобретению оценивали на активность USP1-UAF1 в анализе убиквитина родамина, как описано в разделе «биологический пример 1».

**[0392]** В таблице 1 значения  $IC_{50}$  (мкМ) указаны по сравнению с USP1-UAF1 для иллюстративных примеров соединений (столбец 4). В столбце 4 «a» указывает на значение  $IC_{50}$  ниже чем 30 нМ, «b» указывает на значение  $IC_{50}$  равное или больше 30 нМ и ниже 100 нМ, «c» указывает на значение  $IC_{50}$  равное или больше 100 нМ, но ниже 10 мкМ, а «d» указывает на значение  $IC_{50}$  равное или больше 10 мкМ.

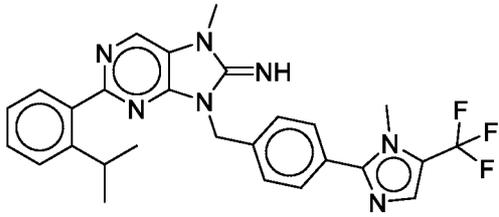
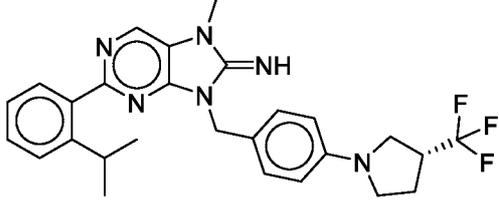
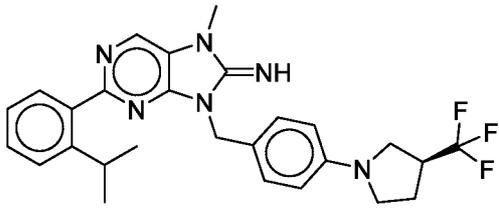
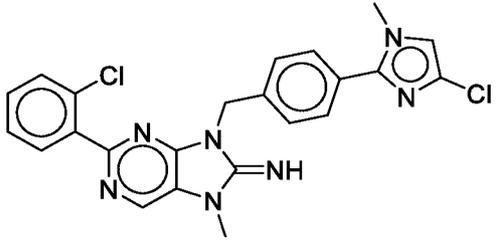
**[0393]** В таблице 1 также указаны значения  $IC_{50}$  в анализе жизнеспособности неизогенной пары клеточных линий мутанта BRCA1 (столбец 5 - MDA-MB-436) и BRCA1 WT (столбец 6 - HCC1954). Эти значения указывают на влияние обработки соединением на выживаемость клеток. В столбцах 5 и 6 значения «aa» и «aaa» указывают на  $IC_{50}$  менее 100 нМ в клеточных линиях мутанта и дикого типа, соответственно; значение «bb» и «bbb» указывает на  $IC_{50}$  равную или большую 100 нМ, но менее 250 нМ в мутантных клеточных линиях и линиях клеток дикого типа, соответственно; значение «cc» и «ccc» указывает на  $IC_{50}$  равную или большую 250 нМ, но менее 10 мкМ в мутантных клеточных линиях и линиях клеток дикого типа, соответственно; значения «dd» и «ddd» указывают на  $IC_{50}$  большую или равную 10 мкМ в мутантных и клеточных линиях дикого типа, соответственно.

**[0394]** В таблице 1 указаны значения  $IC_{50}$  для иллюстративных примеров соединений в анализе AlphaLISA, измеряющем моноубиквитинированный PCNA в мутантной клеточной линии BRCA1 (MDA-MB-436; столбец 7). В столбце 7 значение «A» указывает на  $IC_{50}$  менее 100 нМ, значение «B» указывает на  $IC_{50}$ , равную или большую 100 нМ, но менее 250 нМ, значение «C» указывает на  $IC_{50}$  равную или большую 250 нМ, но меньше 10 мкМ, значение «D» указывает на  $IC_{50}$  большую или равную 10 мкМ.

**[0395]** Если не указано иное, проиллюстрирована абсолютная стереохимия всех хиральных атомов. Соединения, обозначенные (*or*) или (*отн*), представляют собой индивидуальные

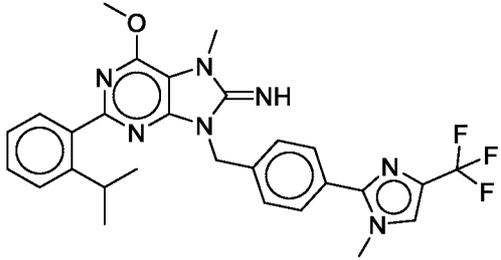
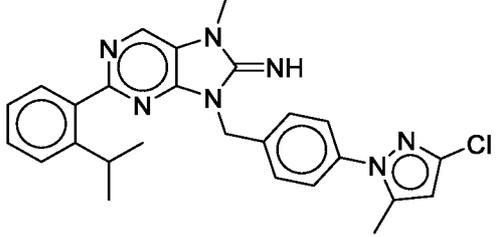
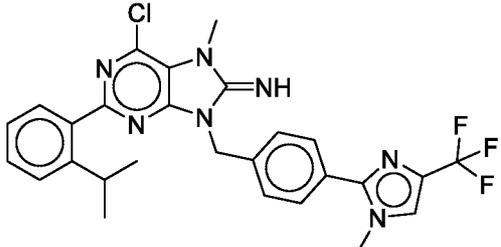
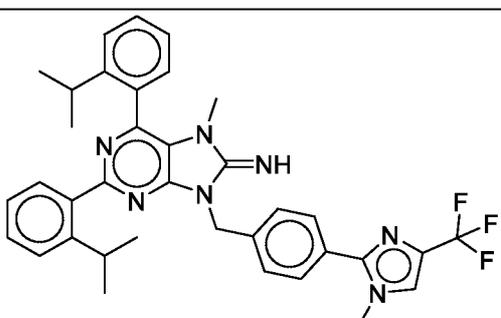
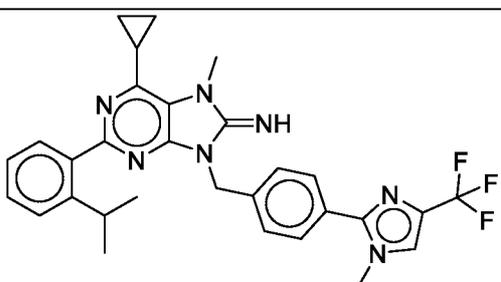
энантимеры, в которых абсолютную стереохимию присваивали произвольно (*например*, на основе хирального элюирования СФХ, как описано в разделе «Примеры»). Соединения, обозначенные (*and*) или (*rac*), представляют собой смеси энантимеров, относительная стереохимия которых проиллюстрирована. Соединения, обозначенные (*abs*), представляют собой индивидуальные энантимеры, где абсолютная стереохимия является такой, как указано.

Таблица 1. Иллюстративные примеры соединений и биологических данных

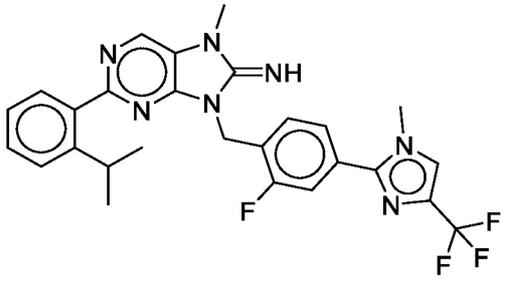
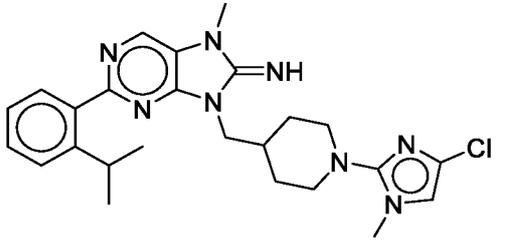
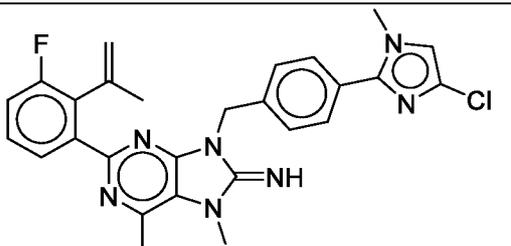
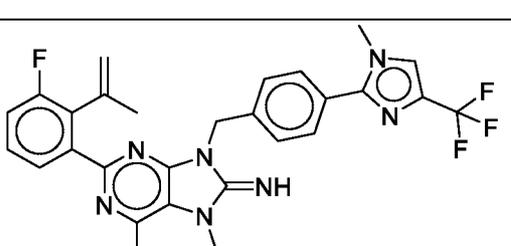
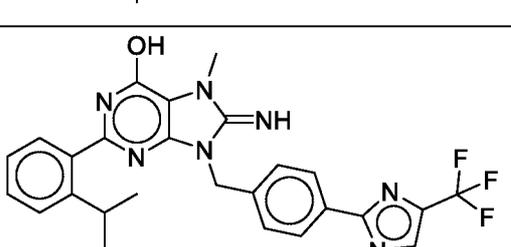
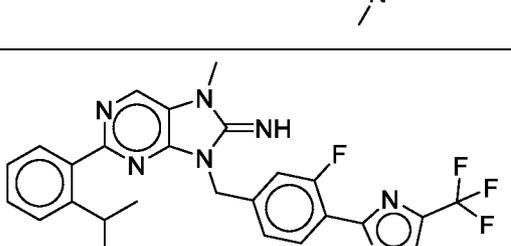
Структура	№	Сте- ро	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-1		c	cc	ccc	C
	A-10d	или	c			
	A-10e	или	c			
	A-11		c	cc	ddd	C

Структура	№	Сте- ро	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-12		a	aa	ddd	A
	A-13		c	cc	ccc	C
	A-14		a	aa	ccc	A
	A-15a		b	cc	ddd	C
	A-15b		c	cc	ccc	
	A-15c		a	bb	ccc	A

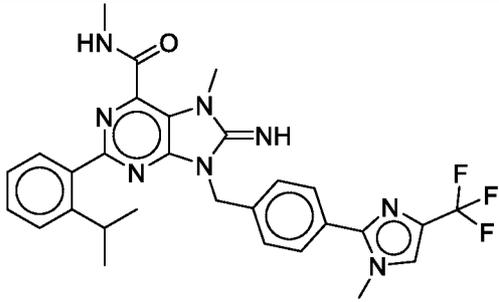
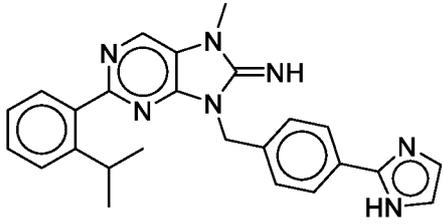
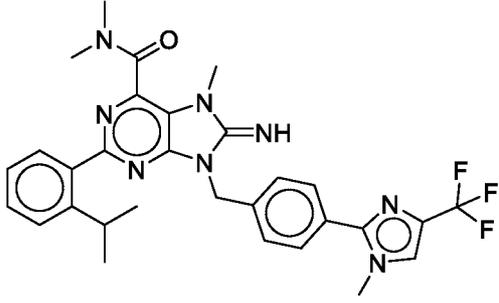
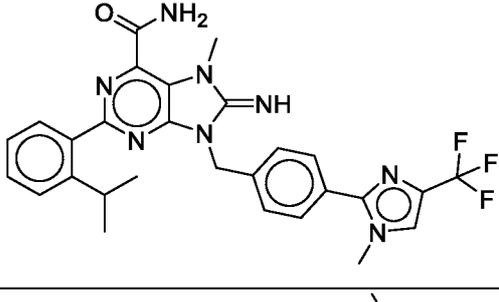
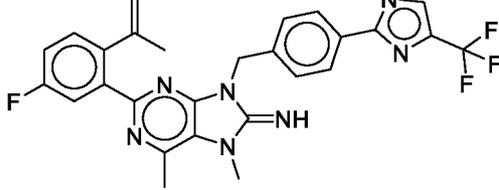
Структура	№	Степень	USP1 - UAF1 IC50	MDA-MB-436 rel IC50	HCC1954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-16		a	aa	ccc	A
	A-17		c	cc	ccc	C
	A-18		c	cc	ccc	D
	A-19a					
	A-19b		a	aa	ccc	A
	A-2		c	cc	ddd	

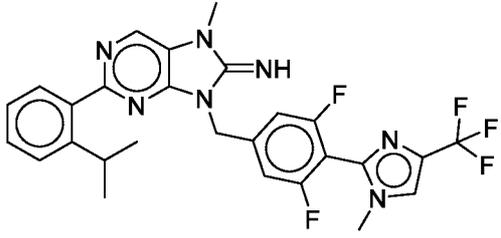
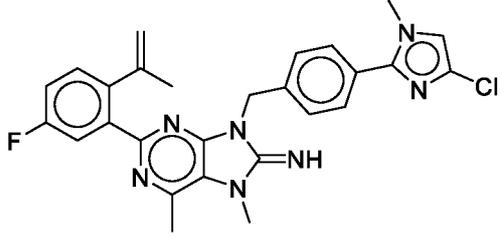
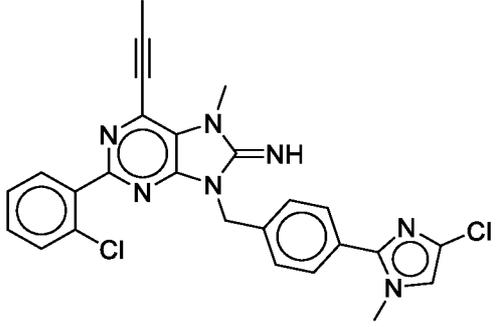
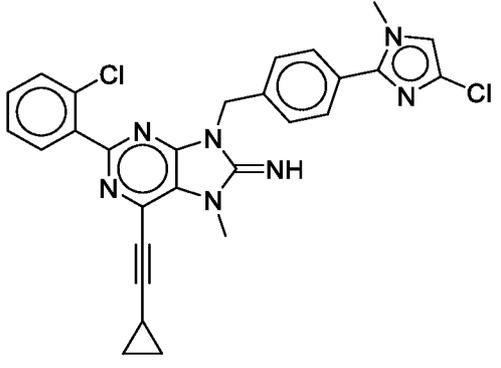
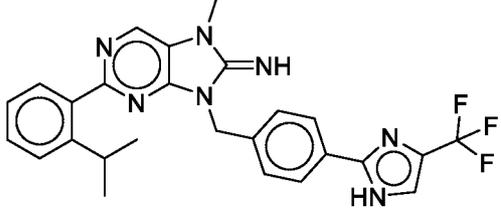
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-20		c	cc	ccc	
	A-21		a	aa	ccc	A
	A-22a		a	cc	ccc	C
	A-22b		b	cc	ccc	C
	A-23		a	cc	ccc	C

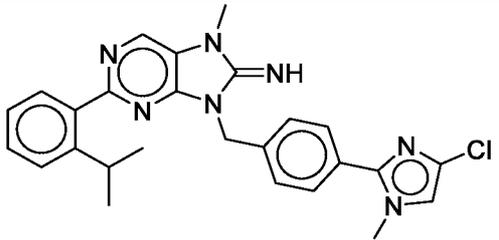
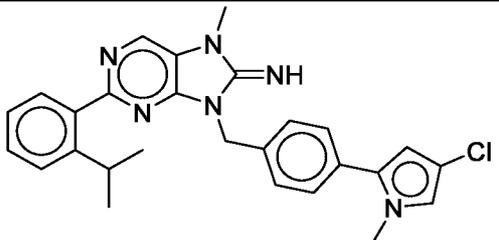
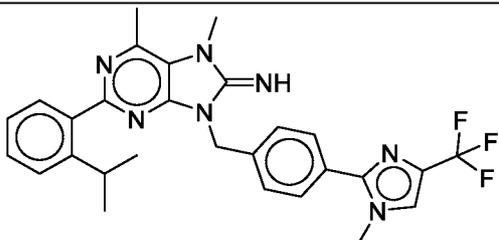
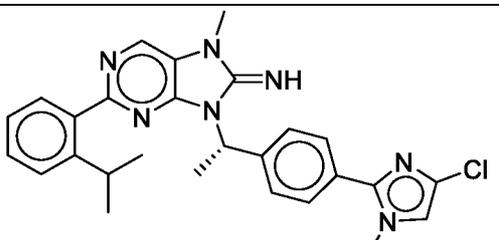
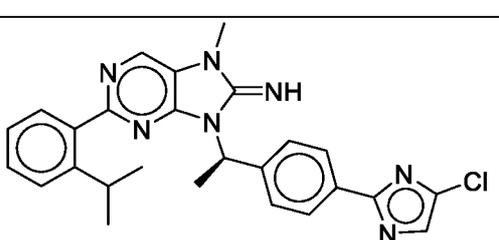
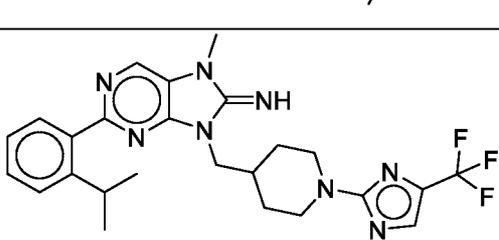
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-24		b	cc	ccc	C
	A-25		b	cc	ccc	C
	A-26c	или	c	cc	ccc	C
	A-26d	или	c	cc	ddd	
	A-27		a	cc	ccc	B
	A-28		a	aa	ddd	A

Структура	№	Сте- ро	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-29		a	aa	ddd	A
	A-3		c	cc	ddd	C
	A-30		a	aa	ccc	A
	A-31		a	aa	ccc	A
	A-32		c	cc	ddd	
	A-33		a			A

Структура	№	Сте- ро	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-34		a	bb	ccc	A
	A-35		b	cc	ccc	B
	A-36		c	cc	ddd	C
	A-37		a	cc	ddd	B
	A-38		a	aa	ccc	A

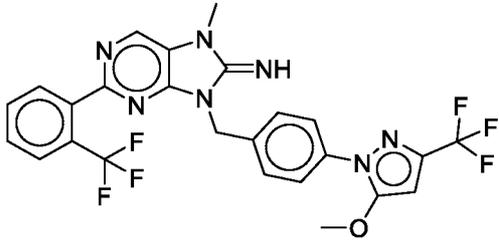
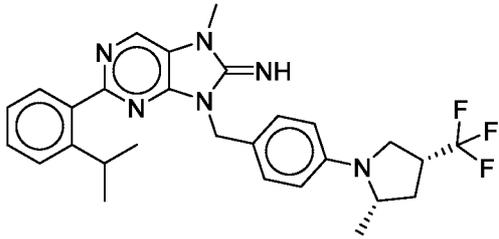
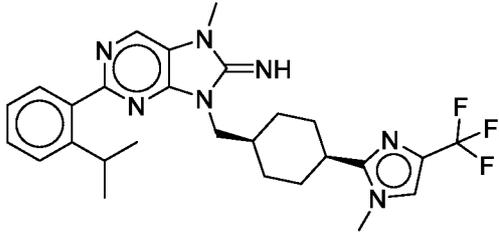
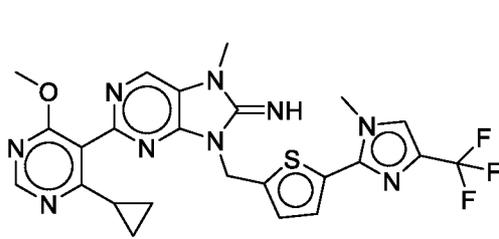
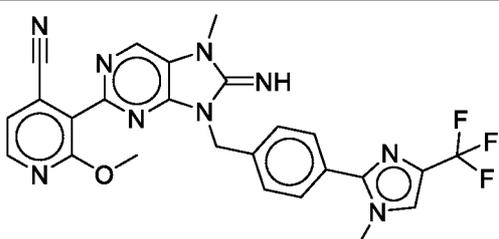
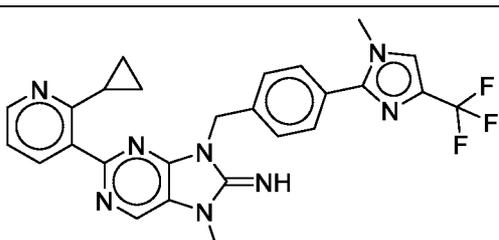
Структура	№	Сте- ро	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-39		c	cc	ddd	
	A-4		c			
	A-40		c	cc	ddd	
	A-41		b	cc	ccc	C
	A-42		b	cc	ccc	B

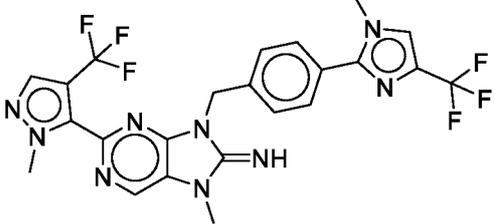
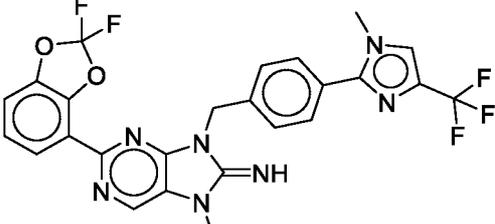
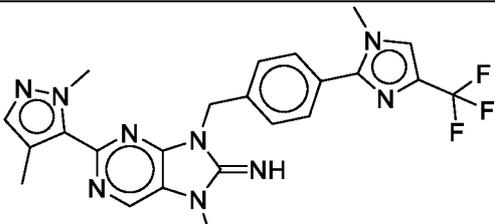
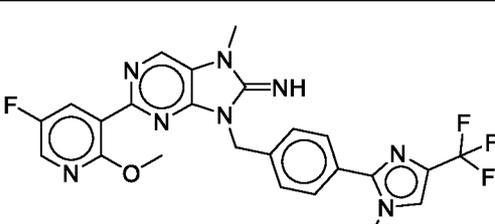
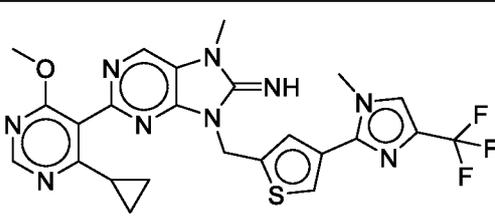
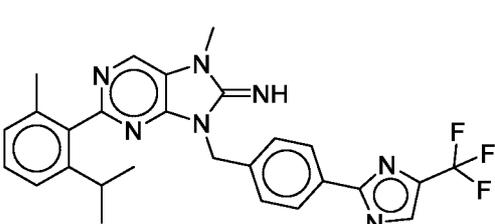
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-43		b			C
	A-44		b	cc	ccc	C
	A-45		c	cc	ccc	
	A-46		c	cc	ccc	
	A-5		b	cc	ccc	C

Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	A-6		a	aa	ddd	A
	A-7		c	cc	ccc	
	A-8		a	aa	ccc	A
	A-9c	или	b	cc	ddd	B
	A-9d	или	a	aa	ccc	A
	B-1		c	bb	ccc	B

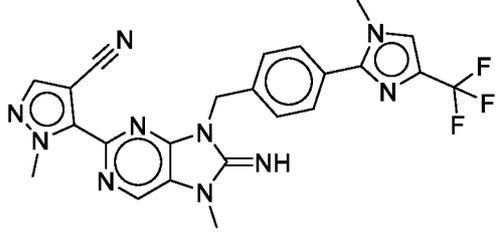
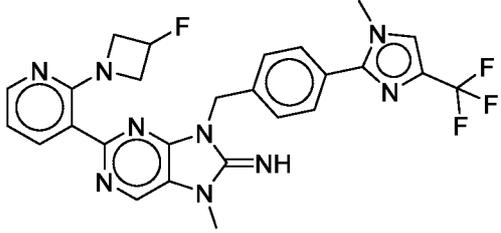
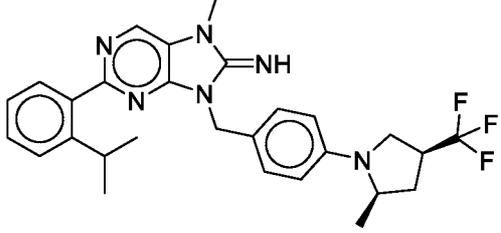
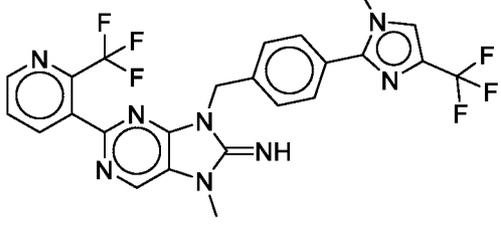
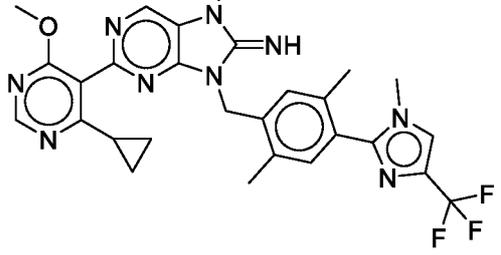
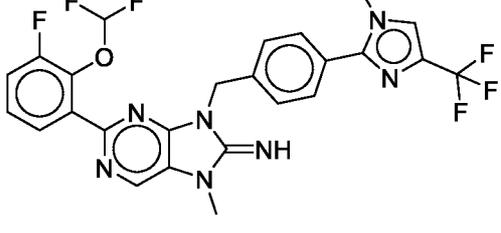
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	B-10		a	bb	ccc	B
	B-11		a	bb	ccc	A
	B-2		a	aa	ddd	A
	B-3		c	cc	ccc	C
	B-4		a	aa	ddd	A
	B-5		a	bb	ccc	B

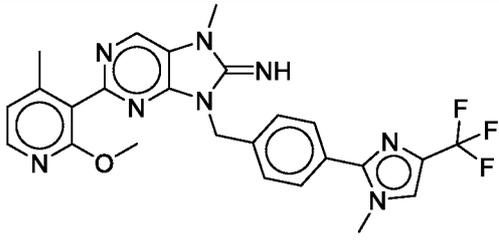
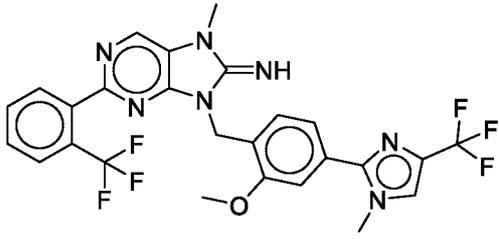
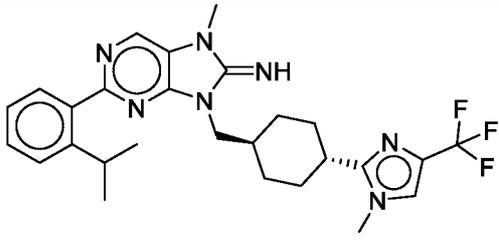
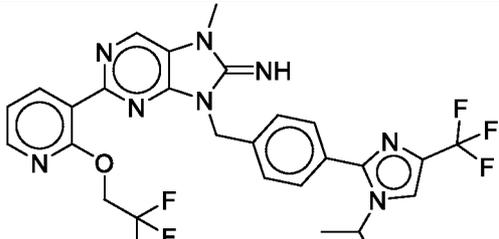
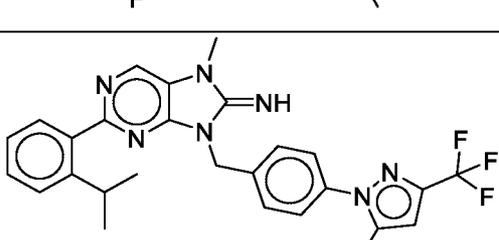
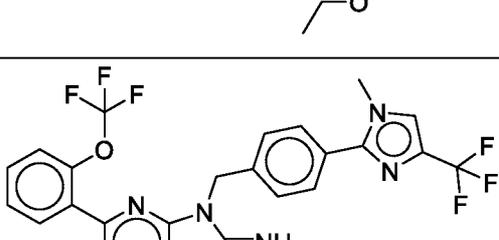
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	B-7		b			
	B-8		b	bb	ddd	B
	B-9		a	aa	ccc	A
	T-001		b	cc	ccc	C
	T-002		b	bb	ccc	C
	T-003		a	aa	ccc	A

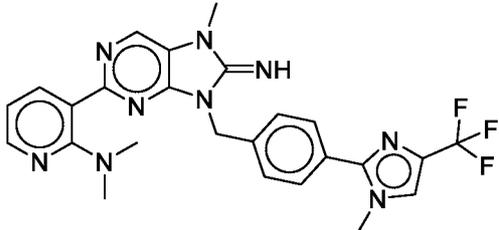
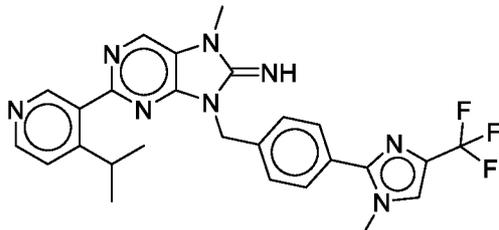
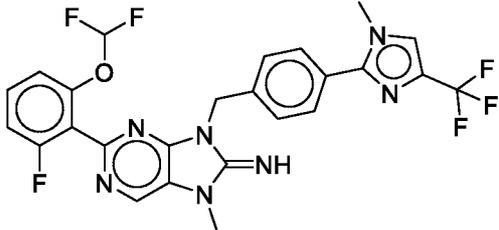
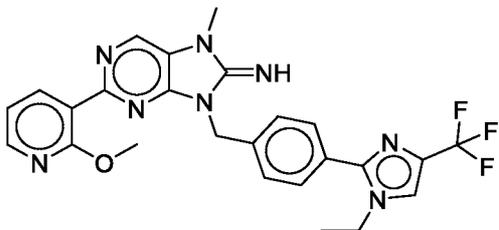
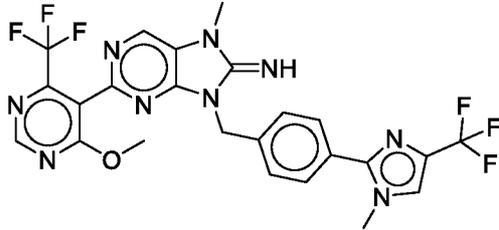
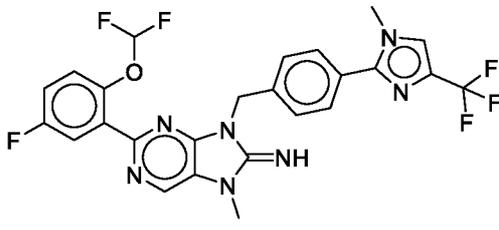
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-004		b	cc	ccc	B
	T-005	или				
	T-006	rel	c	cc	ccc	
	T-007		c	cc	ddd	
	T-008		b	bb	ddd	B
	T-009		b	cc	ddd	B

Структура	№	Степень	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-010		b	cc		B
	T-011		b	cc	ccc	C
	T-012		c	cc	ddd	
	T-013		c	cc	ddd	C
	T-014		c	cc	ddd	
	T-015		a	bb	ddd	B

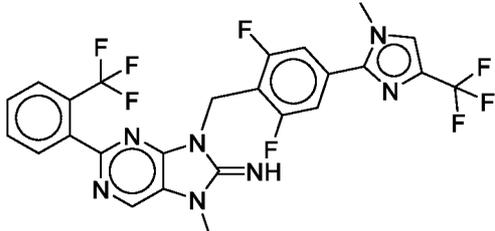
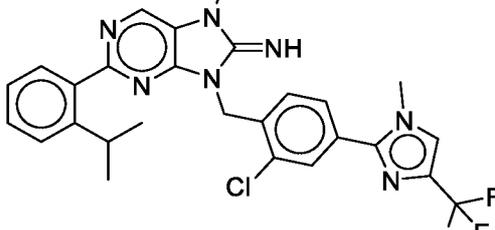
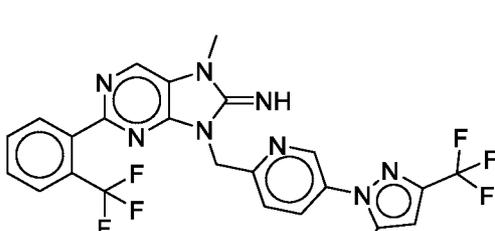
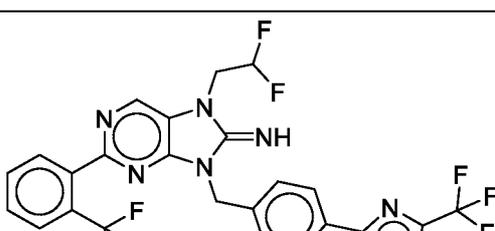
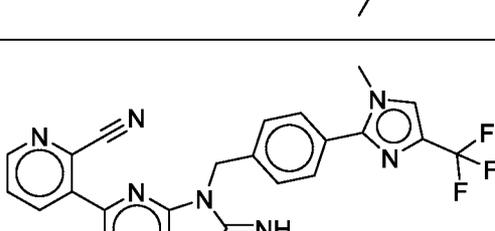
Структура	№	Стеp eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-016		a	aa	ddd	A
	T-017		c	cc	ddd	
	T-018		b	cc	ccc	C
	T-019		c	bb	ddd	A
	T-020		c	cc	ccc	C
	T-021		b	bb	ddd	A

Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-022		c	cc	ddd	
	T-023		c	cc	ddd	C
	T-024	или	c			
	T-025		c	cc	ddd	
	T-026		c	cc	ddd	
	T-027		b	cc	ccc	C

Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-028		c	cc	ddd	
	T-029		c	bb	ccc	B
	T-030	rel	c	aa	ccc	A
	T-031		c	cc	ddd	C
	T-032		a	aa	ccc	B
	T-033		a	aa	ccc	A

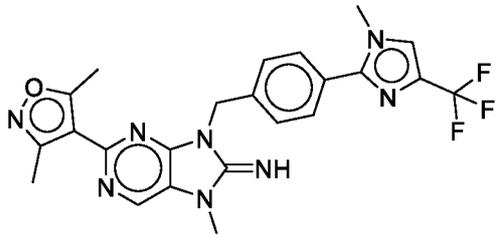
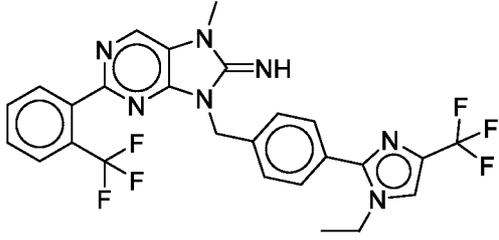
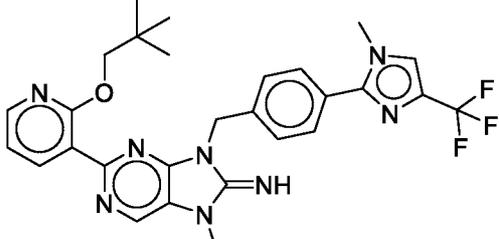
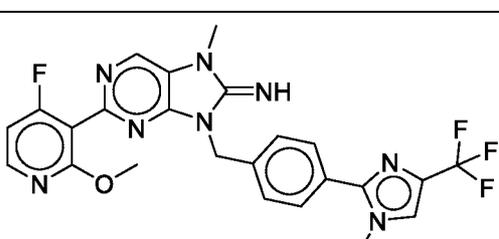
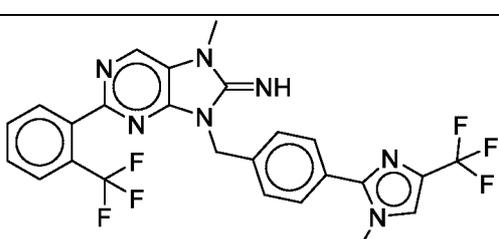
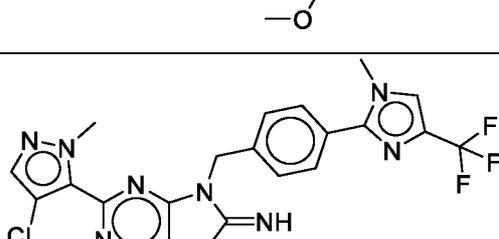
Структура	№	Степень	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-034		c	cc	ddd	C
	T-035		c	cc	ddd	C
	T-036		a	aa	ddd	A
	T-037		c	cc	ddd	C
	T-038		b	bb	ddd	A
	T-039		b	cc	ddd	C

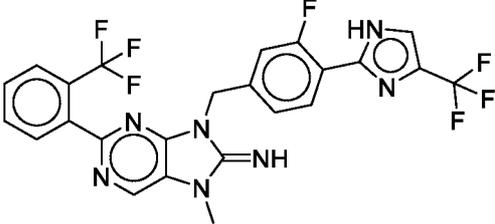
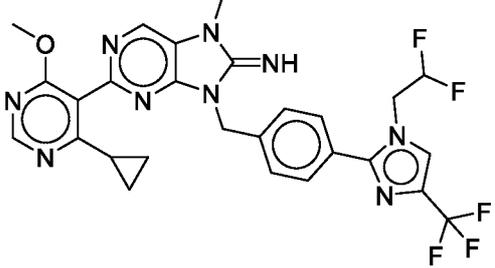
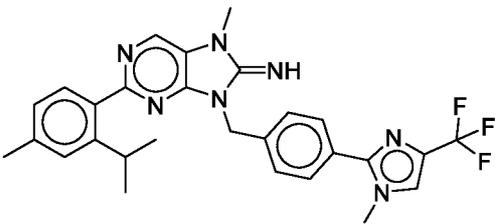
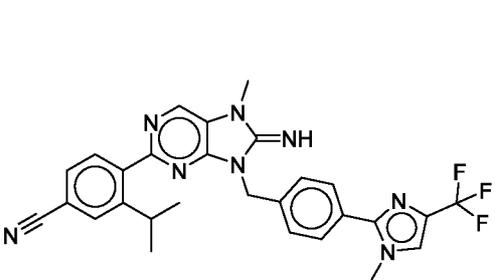
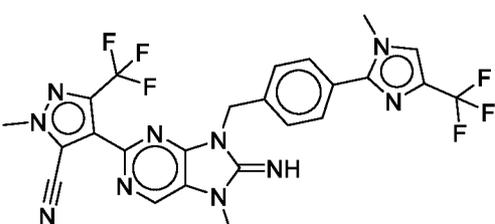
Структура	№	Степень	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-040		b	aa	ddd	A
	T-041		c	cc	ddd	
	T-042		c	cc	ddd	
	T-043		c	cc	ddd	
	T-044		b	cc	ddd	B
	T-045		a	aa		B

Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-046		c	cc	ddd	
	T-047		b	cc	ddd	B
	T-048		c	cc	ddd	
	T-049		b	bb	ddd	C
	T-050		c	dd	ddd	

Структура	№	Степ eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-051		c	cc	ddd	C
	T-052		b	bb	ccc	B
	T-053		a	aa	ddd	B
	T-054		b	aa	ddd	A
	T-055		c	cc	ddd	

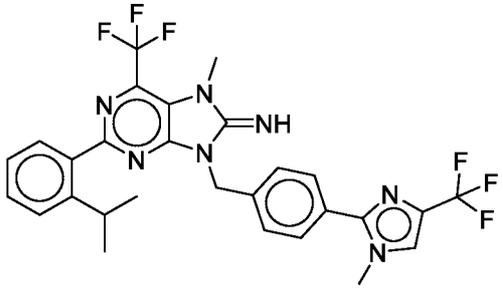
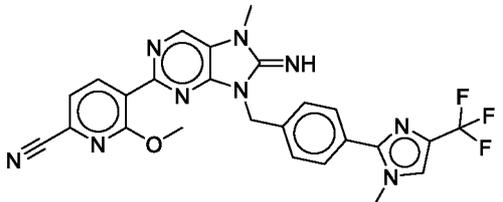
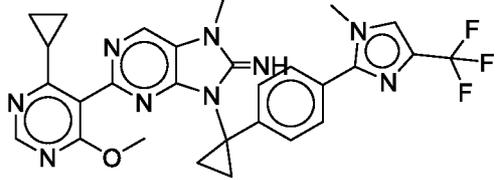
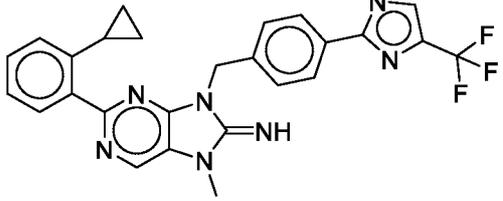
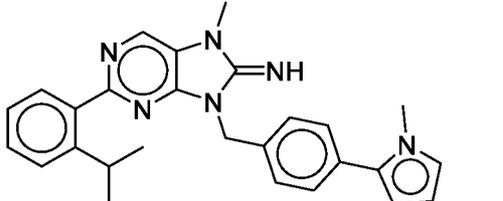
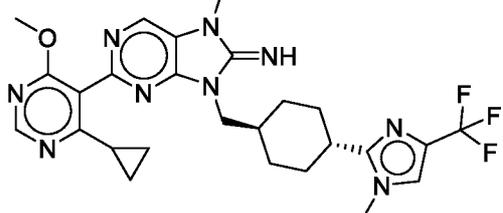
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-056		c	cc	ccc	
	T-057		c	cc	ddd	C
	T-058		c	dd	ddd	
	T-059		a	aa	ccc	A
	T-060		c	dd	ddd	C
	T-061		a	bb	ccc	B

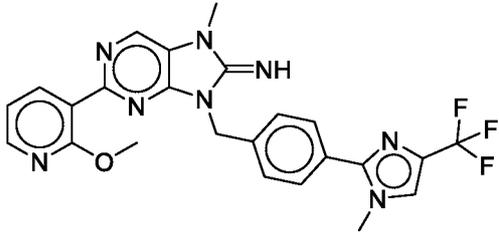
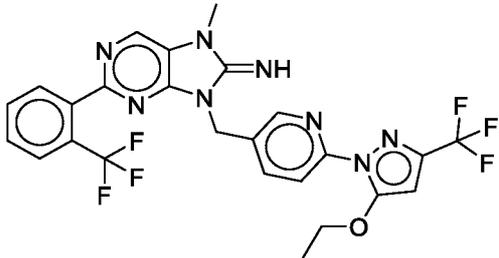
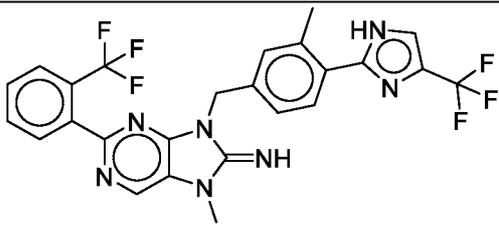
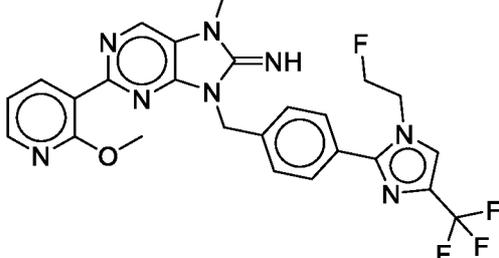
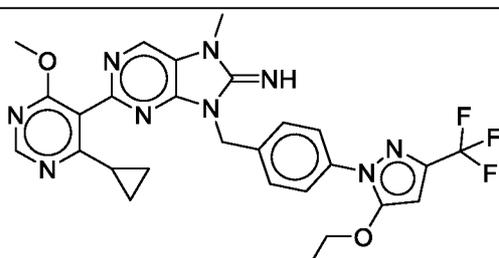
Структура	№	Степень	USP1 - UAF1 IC50	MDA-MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-062		c	cc	ddd	
	T-063		b	bb	ddd	B
	T-064		c	cc	ddd	C
	T-065		b	bb	ddd	B
	T-066		c	cc	ddd	C
	T-067		b	cc	ddd	C

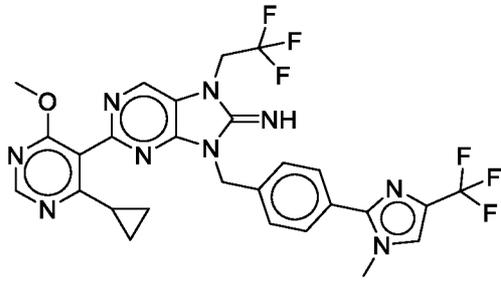
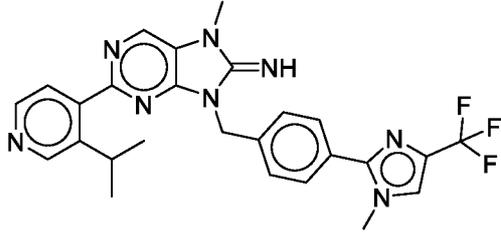
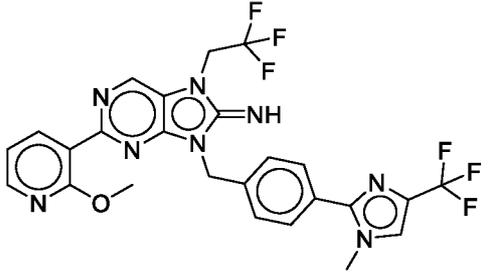
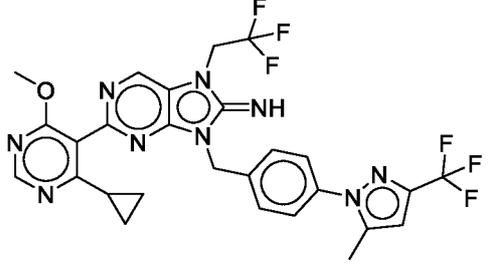
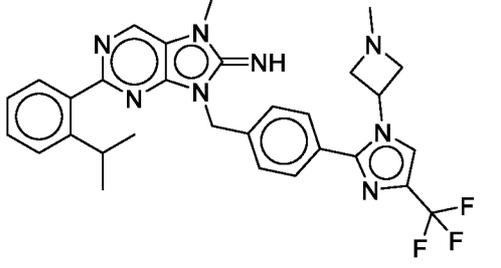
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-068		c	cc	ccc	
	T-069		b	bb	ddd	B
	T-070		b	cc	ccc	C
	T-071		b	bb	ccc	A
	T-072		c	cc	ccc	

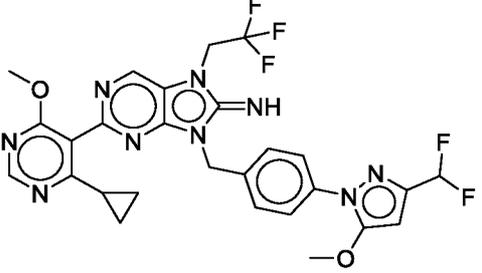
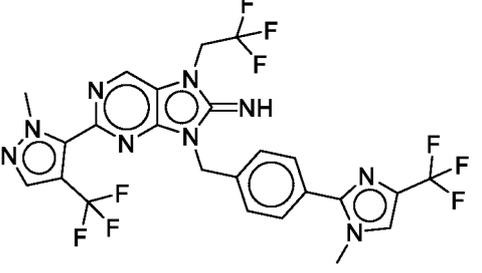
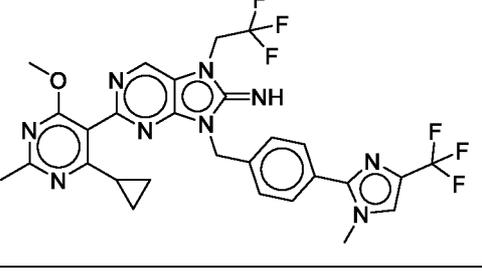
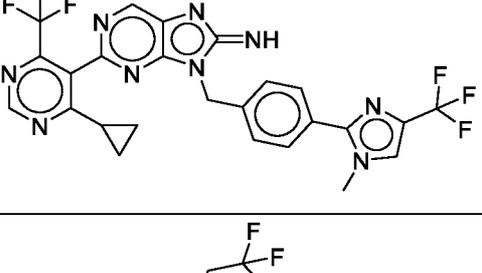
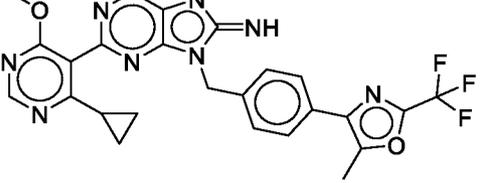
Структура	№	Стеp eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-073		c	cc	ddd	
	T-074		c	cc	ccc	
	T-075		c	cc	ccc	
	T-076		b	cc	ddd	B
	T-077		c	cc	ddd	
	T-078		a	aa	ddd	A

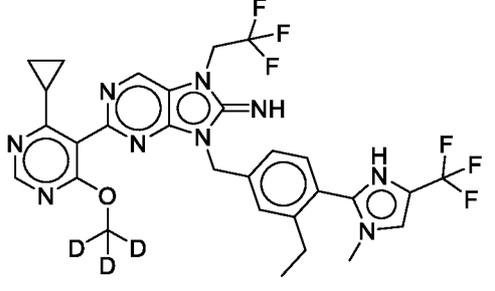
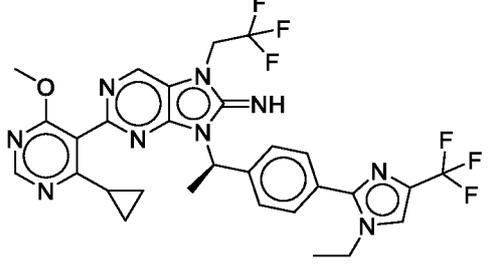
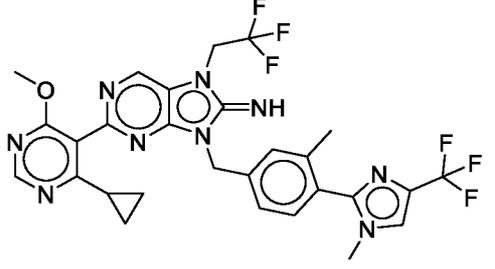
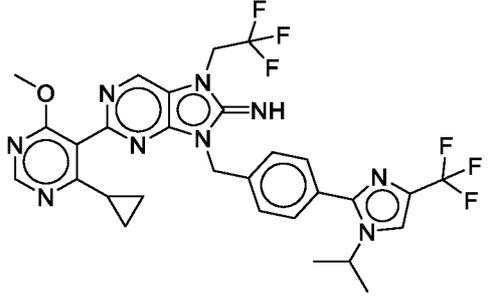
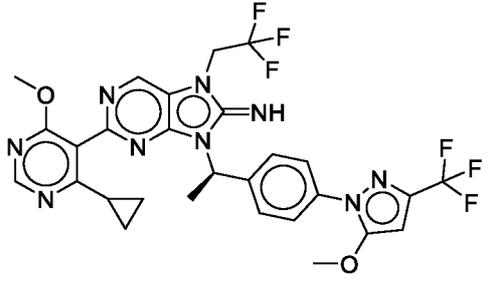
Структура	№	Степ eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-079		c	cc	ddd	B
	T-080		c	cc	ccc	
	T-081		a	bb	ddd	A
	T-082		a	aa	ddd	A
	T-083		c	cc	ddd	

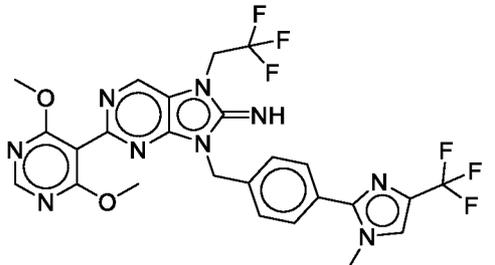
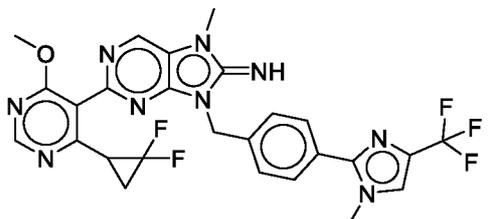
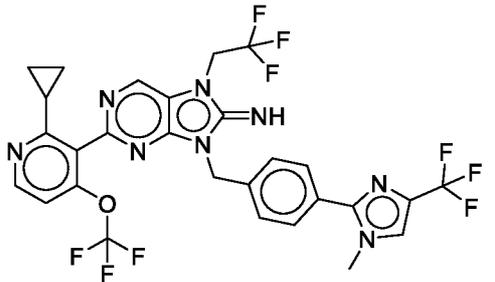
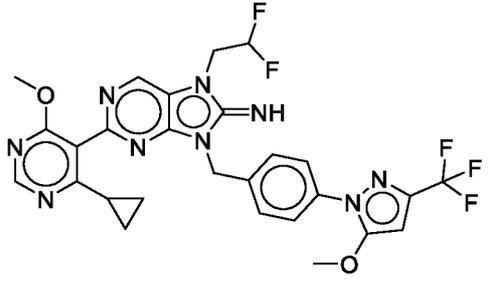
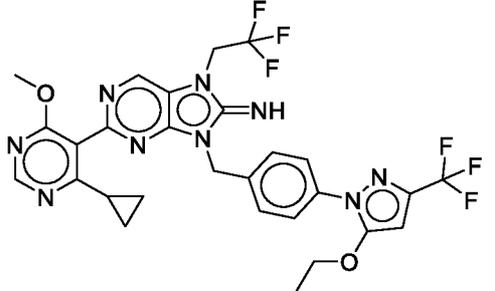
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-084		a	bb	ccc	B
	T-085		c	cc	ccc	C
	T-086			bb	ddd	B
	T-087		a	aa	ccc	A
	T-088		c			
	T-089	rel	c	cc	ddd	

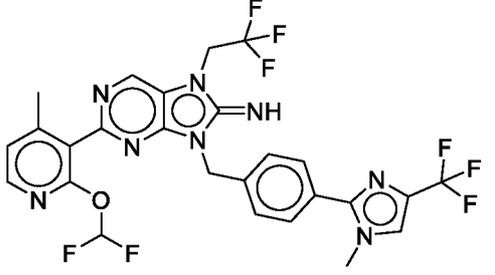
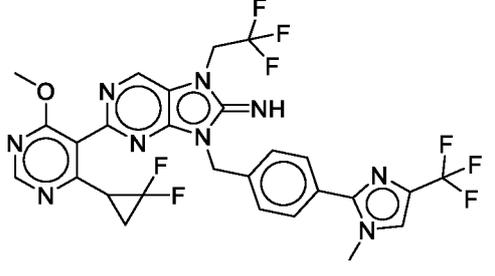
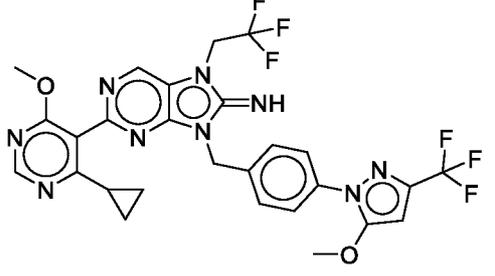
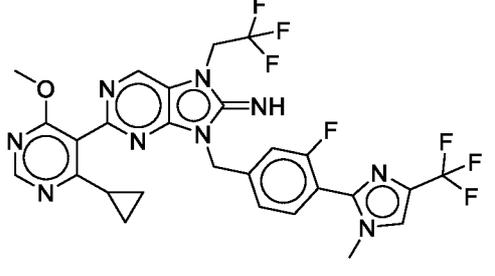
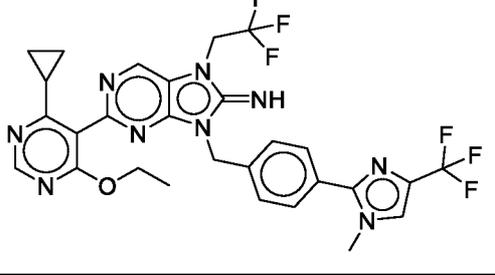
Структура	№	Степ eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-090		c	cc	ddd	C
	T-091		c	cc	ddd	C
	T-092		b	cc	ccc	C
	T-093		c	cc	ddd	C
	T-094		a	aa	ddd	A

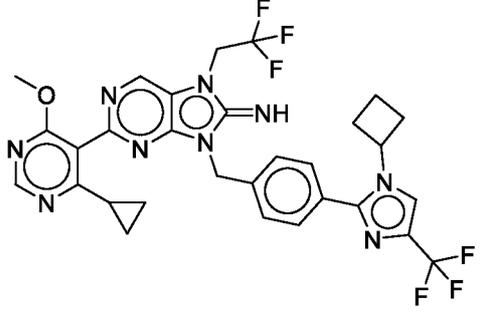
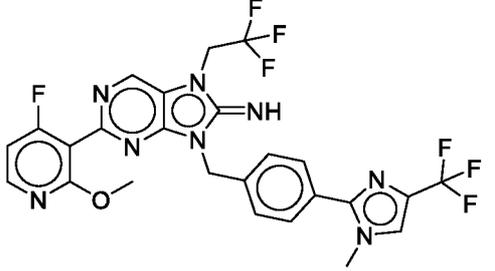
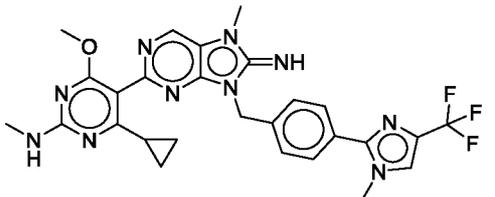
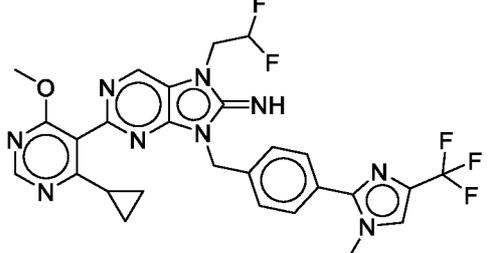
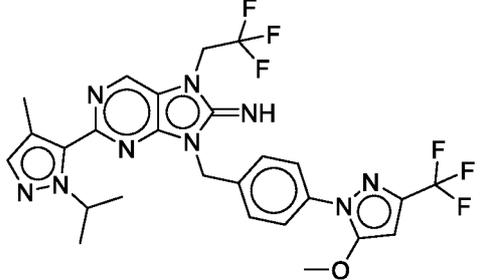
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-095		b	aa	ddd	A
	T-096		c	cc	ddd	
	T-097		b	bb	ddd	C
	T-098		b	aa	ddd	B
	T-099		c	aa	ddd	B

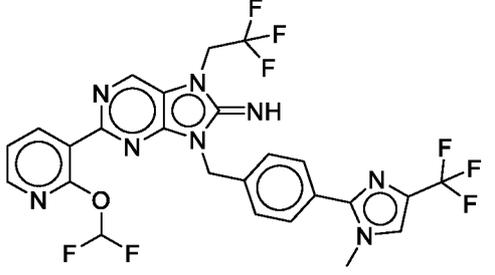
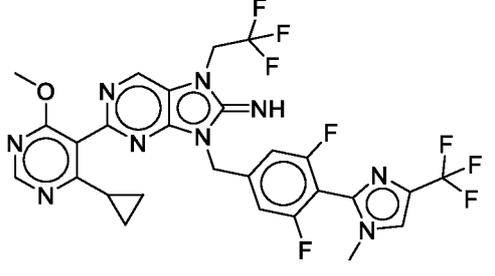
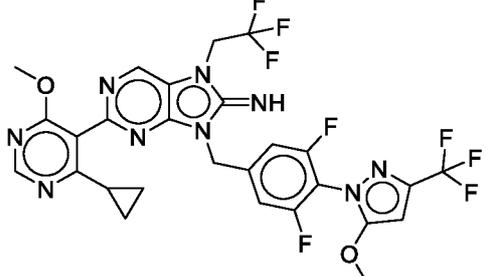
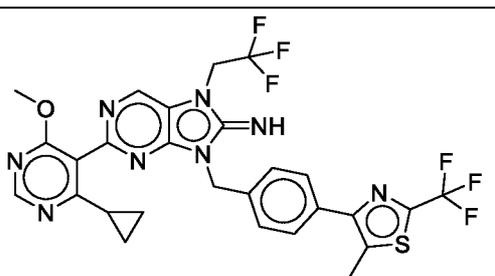
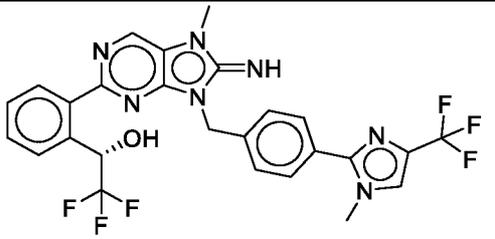
Структура	№	Степень	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-100		c	bb	ddd	B
	T-101		a	bb	ccc	
	T-102		c	bb	ddd	C
	T-103		b	bb	ddd	B
	T-104		c	bb	ddd	C

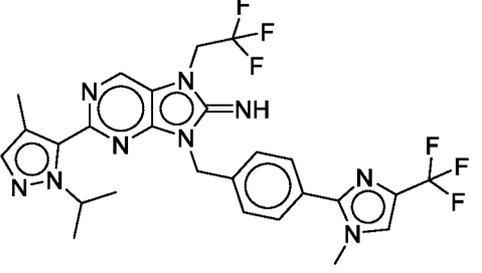
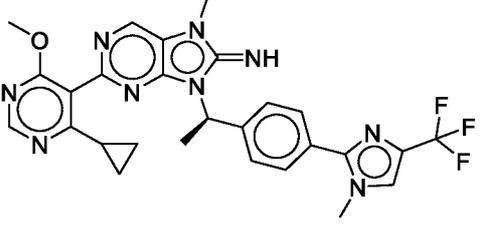
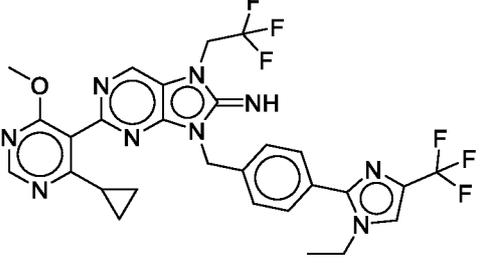
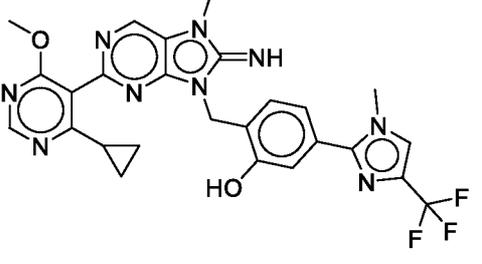
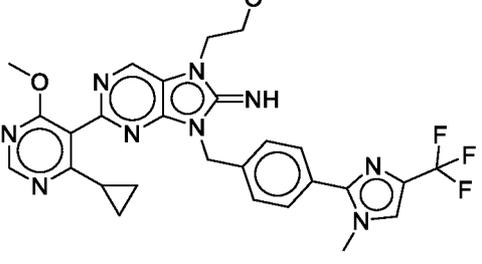
Структура	№	Степ eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-105		c	cc	ddd	C
	T-106	abs	a	aa	ddd	A
	T-107		c	bb	ddd	B
	T-108		b	aa	ddd	A
	T-109	abs	a	aa	ddd	A

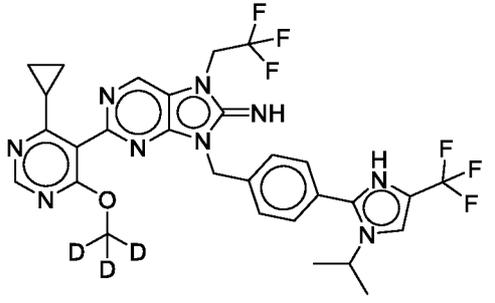
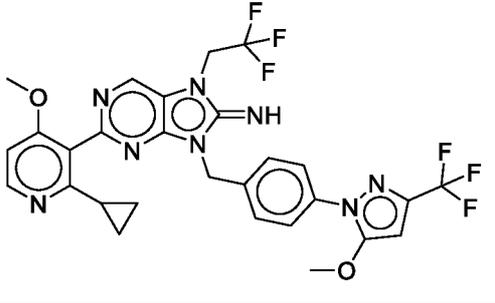
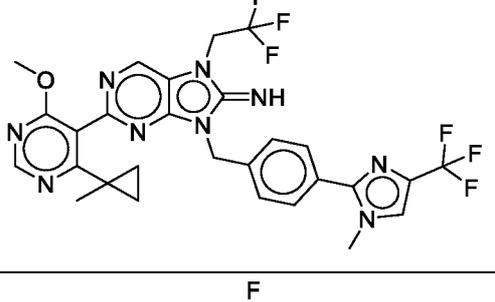
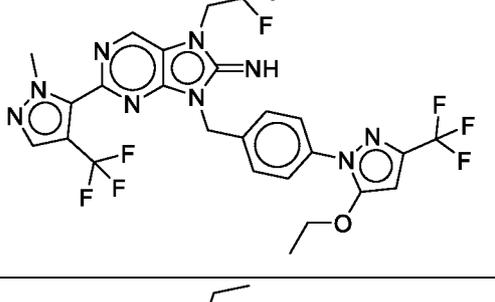
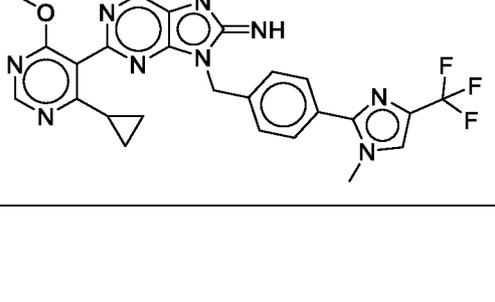
Структура	№	Степень	USP1 - UAF1 IC50	MDA-MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-110		b	bb	ddd	C
	T-111		b	aa	ddd	A
	T-112		b	aa	ddd	B
	T-113		a	aa	ddd	A
	T-114		b	aa	ddd	A

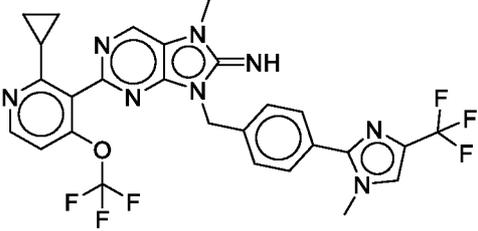
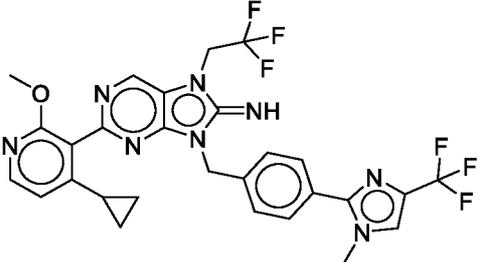
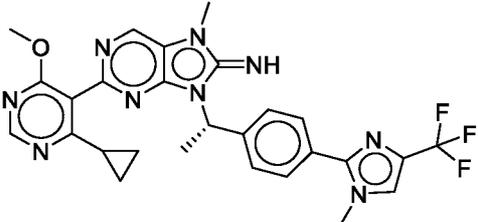
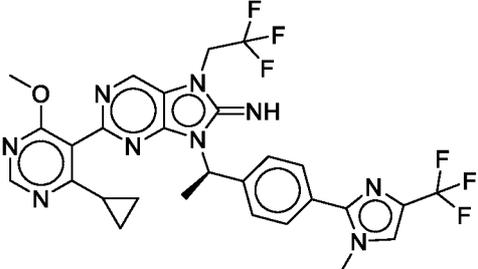
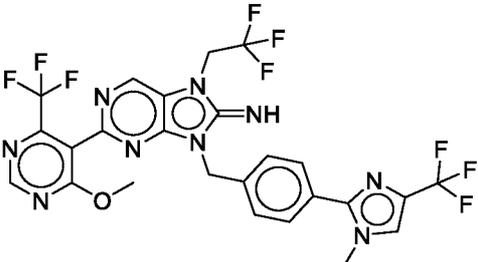
Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-115		b	bb	ccc	B
	T-116		c	aa	ddd	A
	T-117		b	aa	ddd	A
	T-118		c	aa	ddd	A
	T-119		c	bb	ddd	B

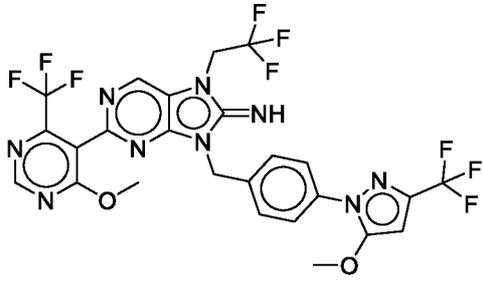
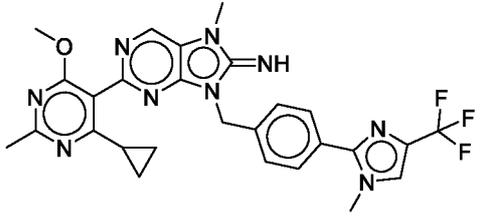
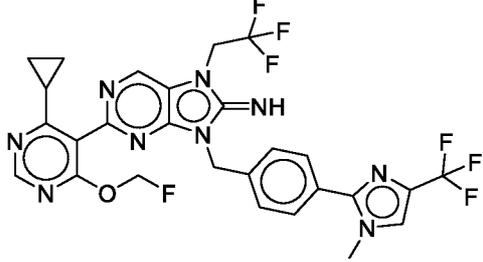
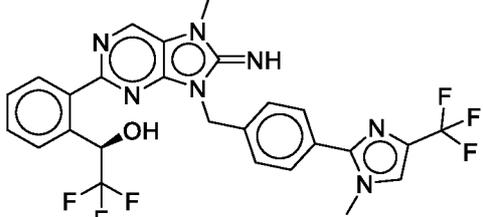
Структура	№	Сте- ро	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-120		a	aa	ddd	A
	T-121		b	bb	ddd	C
	T-122		c	bb	ddd	C
	T-123		b	aa	ddd	A
	T-124		a	aa	ddd	A

Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-125		b	bb	ccc	B
	T-126		b	aa	ddd	A
	T-127		b	aa	ddd	A
	T-128		a	aa	ccc	A
	T-129	или	b	bb	ddd	B

Структура	№	Степ eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-130		a	aa	ddd	A
	T-131	abs	b	aa	ddd	A
	T-132		b	aa	ddd	A
	T-133		b	aa	ddd	
	T-134		c	bb	ddd	C

Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-135		b	aa	ddd	B
	T-136		b	bb	ddd	B
	T-137		c	bb	ddd	B
	T-138		b	bb	ccc	B
	T-139		b	aa	ddd	A

Структура	№	Степ eo	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-140		b	aa	ddd	A
	T-141		c	bb	ddd	B
	T-142	abs	c	bb	ddd	B
	T-143	abs	b	aa	ddd	A
	T-144		b	bb	ddd	B

Структура	№	Степ ео	USP1 - UAF1 IC50	MDA- MB-436 rel IC50	HCC1 954 rel IC50	Alpha Lisa IC50
	T-145		b	bb	ccc	A
	T-146		b	aa	ddd	A
	T-147		b	bb	ddd	A
	T-148	или	c	cc	ddd	B

#### Альтернативные варианты осуществления

[0396] В альтернативном варианте осуществления описанные в данном документе соединения могут также содержать одну или более изотопных замен. Например, водород может представлять собой  $^2\text{H}$  (D или дейтерий) или  $^3\text{H}$  (T или тритий); углерод может представлять собой, например,  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ ; кислород может представлять собой, например,  $^{18}\text{O}$ ; азот может представлять собой, например,  $^{15}\text{N}$  и тому подобное. В других вариантах осуществление конкретный изотоп (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$  или  $^{15}\text{N}$ ) может составлять по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%,

по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,9% от общего содержания изотопов элемента, который занимает определенное положение в соединении.

#### Фармацевтические композиции

**[0397]** В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество соединения, описанного в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

**[0398]** Термин «фармацевтически приемлемый носитель или адъювант» относится к носителю или адъюванту, который можно вводить пациенту вместе с соединением, представленным в данном документе, и который не разрушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

**[0399]** Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды, которые можно использовать в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d- $\alpha$ -токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tween или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтиленполиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также могут быть с успехом использованы для улучшения доставки соединений формул, описанных в данном документе.

**[0400]** При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения, предложенные в данном документе, обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции можно приготовить способами, хорошо известными в области фармацевтики, и они содержат по меньшей мере одно активное соединение.

**[0401]** В некоторых вариантах осуществления в отношении фармацевтической композиции носитель представляет собой парентеральный носитель, пероральный или местный носитель.

**[0402]** В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, описанное в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) (или его фармацевтическая композиция) для применения в качестве фармацевтического средства или лекарственного средства (*например*, лекарственное средство для лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1, у субъекта, нуждающегося в этом). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак поджелудочной железы или рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

**[0403]** В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, описанное в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II), или соединение из таблицы 1), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) (или его фармацевтическая композиция) для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с USP1, у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак поджелудочной железы или рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

**[0404]** В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, описанное в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или

таутомер) (или его фармацевтическая композиция) для применения при производстве лекарственного средства (*например*, лекарственное средство для лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1, у субъекта, нуждающегося в этом). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак поджелудочной железы или рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). Обычно соединения, предложенные в данном документе, вводят в терапевтически эффективном количестве. Количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, в том числе подлежащего лечению патологического состояния, выбранного пути введения, конкретного вводимого соединения, возраста, массы и реакции индивидуального пациента, тяжести симптомов у пациента и подобное.

**[0405]** Фармацевтические композиции, предложенные в данном изобретении, могут вводиться перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введением путем инъекции. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды. В некоторых случаях pH состава можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения в составе или его формы доставки. Используемый в данном документе термин парентеральный включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, подбололочечную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию.

**[0406]** Композиции для перорального введения могут иметь форму жидких растворов или суспензий в больших объемах или порошков в больших объемах. Однако чаще композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным

веществом. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные предварительно отмеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюли, таблетки, капсулы и т. п. в случае твердых композиций. В таких композициях соединение обычно представляет собой второстепенный компонент (от около 0,1 до около 50% по массе или предпочтительно от около 1 до около 40% по массе), а остальная часть представляет собой различные несущие среды или носители и технологические добавки, подходящие для образования желаемой дозировочной формы.

**[0407]** Подходящие для перорального введения жидкие формы могут включать подходящий водный или неводный наполнитель с буферами, суспендирующее и диспергирующее средства, красители, вкусоароматические добавки и т. п. Твердые формы могут включать, например, из любой из следующих ингредиентов или соединения схожей природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

**[0408]** Композиции для инъекций обычно основаны на стерильном физиологическом растворе для инъекций или физиологическом растворе с фосфатным буфером или других носителях для инъекций, известных в данной области. Как и раньше, активное соединение в таких композициях обычно является второстепенным компонентом, часто составляющим около от 0,05 до 10% по массе, а остальное - носитель для инъекций и т. п. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекции, например, в виде стерильной инъекируемой водной или маслянистой суспензии. Суспензия может быть составлена в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (такие как, например, Tween 80) и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, являются маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны при приготовлении

препаратов для инъекций, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта, или карбоксиметилцеллюлозу, или аналогичные диспергирующие средства, которые обычно используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween или Span, и/или другие подобные эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей составления состава.

**[0409]** Трансдермальные композиции обычно изготавливают в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный(е) ингредиент(ы), как правило, в количестве от около 0,01 до около 20% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 20% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 10% по массе и более предпочтительно от около 0,5 до около 15% по массе. При составлении мази активные ингредиенты обычно комбинируют либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема, например, на основе крема типа масло в воде. Такие трансдермальные составы хорошо известны в данной области и обычно содержат дополнительные ингредиенты для улучшения проникновения через кожу стабильности активных ингредиентов или состава. Все такие известные трансдермальные составы и ингредиенты включены в объем описания, обеспеченный в данном документе.

**[0410]** Предлагаемые в данном документе соединения также можно вводить с помощью трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение может осуществляться с использованием пластыря либо резервуарного типа, либо с пористой мембраной, либо с твердым матриксом.

**[0411]** Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Данные композиции могут быть приготовлены путем смешивания предлагаемого соединения с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают без ограничения масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

**[0412]** Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методами, хорошо известными в области создания фармацевтических препаратов, и могут

быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

**[0413]** Вышеописанные компоненты для перорально вводимых, инъекционных или местно вводимых, ректально вводимых и назально вводимых композиций являются просто репрезентативными. Другие материалы, а также методы обработки и т. п. изложены в Части 8 *Remington Pharmaceutical Sciences*, 17-е издание, 1985, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

**[0414]** Соединения, описанные в данном документе, также можно вводить в формах с замедленным высвобождением или из систем доставки лекарственных средств с замедленным высвобождением. Описание типичных материалов с замедленным высвобождением можно найти в *Remington Pharmaceutical Sciences*.

**[0415]** Когда предложенные в данном документе композиции содержат комбинацию соединения формул, описанных в данном документе, и одного или более дополнительных терапевтических или профилактических средств, как соединение, так и дополнительный агент должны присутствовать в дозировках около от 1 до 100%, а более предпочтительно около от 5 до 95% дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии. Дополнительные агенты можно вводить отдельно, как часть схемы многократного приема, от соединений, предложенных в данном документе. Альтернативно, эти агенты могут быть частью единой лекарственной формы, смешанной вместе с соединениями, предложенным в данном документе, в единой композиции.

**[0416]** Также предложены фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль соединения, описанного в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1).

**[0417]** Кислота, которую можно использовать для получения фармацевтически приемлемой соли, представляет собой кислоту, которая образует нетоксичную соль присоединения кислоты, т. е. соль, содержащую фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидройодид, гидробромид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, ацетат, лактат, цитрат, тартрат, сукцинат, малеат, фумарат, бензоат, пара-толуолсульфонат и т. п.

**[0418]** Описанные здесь соединения можно, например, вводить путем инъекции, внутривенно, внутриартериально, подкожно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно или подкожно; или перорально, трансбуккально, назально, через слизистую оболочку, местно, в составе офтальмологического препарата или путем ингаляции в дозе от около 0,5 до около

100 мг/кг массы тела, альтернативно в дозах от 1 мг до 1000 мг/доза, каждые 4–120 часов или в соответствии с требованиями конкретного препарата. Описанные в данном документе способы предусматривают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желаемого или заявленного эффекта. Как правило, предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции вводят от около 1 до около 6 раз в день или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение может быть использовано в качестве хронической или острой терапии. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения одноразовой лекарственной формы, варьируется в зависимости от подлежащего лечению субъекта и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать от около 5% до около 95% активного соединения (масс./масс.). Альтернативно, такие препараты содержат от приблизительно 20% до приблизительно 80% активного соединения.

**[0419]** Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность пациента к заболеванию, состоянию или симптомам, а также заключение лечащего врача.

**[0420]** При улучшении состояния пациента при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации, предложенных в данном документе. Впоследствии доза или частота введения, или и то, и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы облегчаются до желаемого уровня. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на длительной основе при любом повторном появлении симптомов заболевания.

#### Способы лечения и применение

**[0421]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять для ингибирования активности белка USP1. Например, в некоторых вариантах осуществления способ ингибирования белка USP1 включает приведение белка USP1 в контакт с соединением, раскрытым в данном документе. Приведение в контакт может происходить *in vitro* или *in vivo*.

**[0422]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять для лечения расстройства, «опосредованного белком USP1» (*например*, рака, опосредованного белком USP1), расстройства, «связанного с USP1» (*например*, рака,

связанного с USP1) или расстройства, «связанного с USP1» (*например*, рак, связанный с USP1). «Опосредованное белком USP1», «связанное с USP1» расстройство или расстройство, «связанное с USP1», представляет собой любое патологическое состояние, в котором известно, что белок USP1 играет роль, включая любые виды рака, которые требуют USP1 для пролиферации и выживания клеток. В некоторых вариантах осуществления «опосредованное белком USP1», «связанное с USP1» расстройство или расстройство, «связанное с USP1» представляет собой пролиферативное заболевание, такое как рак. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении расстройства, опосредованного белком aUSP1, эффективного количества соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0423]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP1. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией убиквитинспецифической протеазы 1 (USP1), эффективного количества соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемого эксципиента. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

**[0424]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении рака, эффективного количества соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0425]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака. Способ

включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении рака, эффективного количества соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0426]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак.

**[0427]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0428]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования, модуляции или снижения активности репарации ДНК, осуществляемый USP1. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0429]** В некоторых вариантах осуществления предложено (а) соединение формулы (I), (II)

или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения в виде лекарственного средства.

**[0430]** В некоторых вариантах осуществления предложено (a) соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения при лечении или профилактике заболеваний, связанных с ингибированием USP1. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак.

**[0431]** В некоторых вариантах осуществления предложено (a) соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения при лечении заболеваний, связанных ингибированием USP1.

**[0432]** В некоторых вариантах осуществления предложено (a) соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер или стереоизомер, или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения при лечении или профилактике рака.

**[0433]** В некоторых вариантах осуществления предложено (a) соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер или стереоизомер, или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения при лечении рака.

**[0434]** В некоторых вариантах осуществления предложено (а) соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер или стереоизомер или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения при лечении или профилактике заболеваний, связанных с повреждением ДНК. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

**[0435]** В некоторых вариантах осуществления предложено (а) соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер или стереоизомер или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения при лечении заболеваний, связанных с повреждением ДНК. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

**[0436]** В некоторых вариантах осуществления предложено (а) соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер или стереоизомер или (b) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента для применения в способе ингибирования или снижения активности репарации ДНК, модулированной USP1.

**[0437]** В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 и фармацевтически приемлемый носитель, используемый для лечения рака.

**[0438]** В некоторых вариантах осуществления предложено применение (а) соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или (b) фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента

в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, связанного с ингибированием USP1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

**[0439]** В некоторых вариантах осуществления предложено применение (a) соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или (b) фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики рака.

**[0440]** В некоторых вариантах осуществления предложено применение (a) соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или (b) фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, связанного с повреждением ДНК. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

**[0441]** В некоторых вариантах осуществления предложено применение (a) соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или (b) фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с повреждением ДНК. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

**[0442]** В некоторых вариантах осуществления предложено применение (a) соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера или (b) фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера или стереоизомера и фармацевтически приемлемого эксципиента в производстве лекарственного средства для ингибирования или снижения активности

репарации ДНК, модулированной USP1.

**[0443]** В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

**[0444]** В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией USP1, включая, но не ограничиваясь им, рак, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств (a) эффективного количества (*например*, терапевтически эффективного количества) соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или (b) фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество (*например*, терапевтически эффективное количество) соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый эксципиент; и один или более дополнительных противораковых агентов.

**[0445]** В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) и другой противораковый агент(ы) обычно вводят последовательно в любом порядке путем инфузии или перорально. Режим дозирования может варьироваться в зависимости от стадии заболевания, физической подготовки больного, профилей безопасности отдельных препаратов и переносимости отдельных препаратов, а также других критериев, хорошо известных лечащему врачу и практикующему(-им) врачу(-ам), вводящим комбинацию. Соединение, описанное в данном документе, и другие противораковые агент(ы) можно вводить с интервалом в минуту, час, день или даже неделю, в зависимости от конкретного цикла, используемого для лечения. Кроме того, цикл может включать введение одного препарата чаще, чем другого, в течение цикла лечения и в разных дозах за одно введение препарата.

**[0446]** В некоторых вариантах осуществления предложены наборы, которые содержат одно или более соединений, раскрытых в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) и второй терапевтический агент,

раскрытый в данном документе. Репрезентативные наборы содержат (а) соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), (b) хотя бы один другой терапевтический агент, *например*, как указано выше, при этом такой набор может содержать вкладыш в упаковку или другую этикетку, включая инструкции по введению.

**[0447]** В некоторых вариантах реализации описанных в данном документе способов и способов применения рак выбран из аденокарциномы, связанной со СПИДом лимфомы, связанных со СПИДом злокачественных образований, рака анального канала, астроцитомы мозжечка, рака внепеченочного желчного протока, рака мочевого пузыря, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы, глиомы ствола головного мозга, эпендимомы, глиомы зрительного тракта и глиомы гипоталамуса, рака молочной железы, аденом/карциноидов бронхов, карциноидных опухолей, карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта, карциномы коры надпочечников, карциномы островковых клеток, первичной лимфомы центральной нервной системы, астроцитомы мозжечка, рака шейки матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ, рака толстой кишки, колоректального рака, Т-клеточной лимфомы кожи, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, семейства опухолей/саркомы Юинга, внечерепных эмбрионально-клеточных опухолей, внегонадных эмбрионально-клеточных опухолей, рака внепеченочного желчного протока, раковых заболеваний глаз, включая интраокулярную меланому и ретинобластому, рака желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, эмбрионально-клеточной опухоли яичника, гестационной трофобластной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, болезни Ходжкина, гипофарингеального рака, саркомы Капоши, рака гортани, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака печени, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, медуллобластомы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, метастатического плоскоклеточного рака шеи с неидентифицированной первичной опухолью, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/плазмноклеточной опухоли, грибovidного микоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелогенного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миелопролиферативных нарушений, рака носовой полости и придаточных пазух носа, рака

носоглотки, нейробластомы, рака ротовой полости, рака ротовой полости и губы, рака ротоглотки, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичника, пограничной опухоли яичника, рака поджелудочной железы, рака придаточных пазух носа и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плеврального бластомы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечно-клеточного рака, рака переходных клеток (например, почечной лоханки и мочеточников), ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, саркомы мягких тканей, синдрома Сезари, рака кожи, рака тонкого кишечника, рака желудка, супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли и опухоли шишковидного тела, кожной Т-клеточной лимфомы, рака яичка, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, гестационной трофобластической опухоли, рака уретры, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и опухоли Вильмса. В других вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

**[0448]** В любом из вариантов осуществления рак может представлять собой любой рак в любом органе, например, рак выбран из группы, состоящей из глиомы, карциномы щитовидной железы, карциномы молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы, карциномы желудка, карциномы толстой кишки, стромальной карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы поджелудочной железы, карциномы желчных протоков, карциномы ЦНС, карциномы яичников, карциномы эндометрия, карциномы простаты, карциномы почек, анапластической крупноклеточной лимфомы, лейкемии и множественной миеломы и их комбинации.

**[0449]** В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению соединением, раскрытым в данном документе, выбран из группы, состоящей из рака кости, включая остеосаркому и хондросаркому; рака головного мозга, включая глиому, глиобластому, астроцитому, медуллобластому и менингиому; рака мягких тканей, включая рабдоид и саркому; рака почки; рака мочевого пузыря; рака кожи, включая меланому; и рака легких, включая немелкоклеточный рак легких; рака толстой кишки, рака матки; рака нервной системы; рака головы и шеи; рака поджелудочной железы; и рака шейки матки.

**[0450]** В других вариантах реализации рак выбран из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака надпочечников, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака шейки матки, ротоглотки, полового члена, анального канала, щитовидной железы или вагины, связанного с вирусом папилломы человека, или носоглоточной карциномы, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина и диффузной крупноклеточной В-клеточной

лимфомы, связанных с вирусом Эпштейна-Барр.

**[0451]** В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рака яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рака простаты, рака поджелудочной железы и рака легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рака яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рака простаты и рака легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

**[0452]** В определенных вариантах осуществления описанных в данном документе способов рак представляет собой дедифференцированный ID-опосредованный рак. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак, чувствительный к ингибированию USP1. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак, который чувствителен к ингибированию USP1 из-за дефицита пути повреждения ДНК.

**[0453]** В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов и способов применения рак выбран из группы, состоящей из гематологического рака, лимфатического рака и рака с дефицитом пути репарации повреждений ДНК.

**[0454]** В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, применяют для лечения рака, при этом рак представляет собой рак с дефицитом гомологичной рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, применяют для лечения рака, который не имеет дефекта в пути гомологичной рекомбинации.

**[0455]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом пути репарации повреждений ДНК. В некоторых вариантах осуществления рак с дефицитом пути репараций повреждений ДНК, выбран из группы, состоящей из рака легких, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, остеосаркомы, рака яичников (*например*, резистентного к платине рака яичников, рефрактерного к платине рака яичников) и рака молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)). В некоторых вариантах осуществления рак

представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак яичников или рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой резистентный к платине рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рефрактерный к платине рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

**[0456]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией гена HRR (гомологичная рекомбинация). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мутантный рак по гену HRR (репарация гомологичной рекомбинации), выбранный из группы, состоящей из ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L мутантного рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ATM мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой BARD1 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой BRCA1 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой BRCA2 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой BRIP1 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой CDK12 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой CHEK1 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой CHEK2 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой FANCL мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой PALB2 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой PPP2R2A мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой RAD51B мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой RAD51C мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой RAD51D мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой RAD54L мутантный рак.

**[0457]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой BRCA1 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA1 представляет собой мутацию зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA1 представляет собой соматическую мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA1

приводит к дефициту BRCA1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой BRCA2 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA2 представляет собой мутацию зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA2 представляет собой соматическую мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA2 приводит к дефициту BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и рак с мутацией BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1 и рак с дефицитом BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак не представляет собой рак с мутацией BRCA1 или рак с мутацией BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1 и рак с мутацией BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак с мутацией BRCA1 или BRCA2 или рак с дефицитом BRCA1 или BRCA2 выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), остеосаркомы, рака простаты, рака поджелудочной железы, рака яичников и рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак с мутацией BRCA1, с мутацией BRCA2, рак с дефицитом BRCA1 или с дефицитом BRCA 2, как описано в данном документе, представляет собой рак яичников, рак молочной железы, рак простаты или рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой резистентный к платине рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рефрактерный к платине рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак имеет дефицит гомологичной рекомбинации. Дефицит гомологичной рекомбинации можно измерить по мутации BRCA1/2 или геномной нестабильности (положительный показатель дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)) без мутаций BRCA1/2.

**[0458]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой резистентный или рефрактерный к ингибитору поли(АДФ-рибозы) полимеразы («PARP») рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP рак BRCA1, BRCA2 или рак с мутацией BRCA1 и BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP рак BRCA1, BRCA2 или рак с дефицитом BRCA1 и BRCA2. В некоторых

вариантах осуществления рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP выбран из раковых заболеваний, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP, выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака яичников (например, резистентный к платине рака яичников, рефрактерный к платине рака яичников), рака поджелудочной железы и рака простаты).

**[0459]** В некоторых вариантах осуществления рак имеет мутацию в гене, кодирующем протеинкиназу с мутацией атаксии-телеангиэктазии (ATM) или потерей экспрессии белка ATM. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению соединением, раскрытым в данном документе, представляет собой рак (*например*, рак, выбранный из раковых заболеваний, описанных в данном документе), который включает раковые клетки с мутацией потери функции в гене, кодирующем ATM. В некоторых вариантах осуществления мутация ATM представляет собой мутацию зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления мутация ATM представляет собой соматическую мутацию. В некоторых вариантах осуществления рак не представляет собой рак с мутацией ATM. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом ATM. В некоторых вариантах осуществления рак с дефицитом ATM выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рака яичников (например, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), колоректального рака, рака желудка, рака эндометрия, уротелиального рака, рак шейки матки, меланомы, рака пищевода, рака головы и шеи, лимфомы мантийных клеток, саркомы, рака простаты, рака поджелудочной железы и рака легких (*например*, немелкоклеточный рак легких (NSCLC)).

**[0460]** В некоторых вариантах осуществления рак включает раковые клетки с повышенным уровнем транслезионного синтеза. Сюда входят раковые заболевания, которые демонстрируют повышенное моноубиквитинирование PCNA с повышенными уровнями RAD18 и/или UBE2K или без них. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K представляют собой повышенные уровни белка RAD18 и/или UBE2K. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K представляют собой повышенные уровни белка RAD18 и/или мРНК UBE2K. В некоторых вариантах осуществления до введения были обнаружены повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K (например, белка RAD18 и/или UBE2K и/или мРНК RAD18 и/или UBE2K) (например, в раковом образце, полученном от субъекта). Повышенный транслезионный синтез также можно измерить с помощью моноубиквитинирования PCNA без повышенных уровней RAD18 и/или UBE2K. В некоторых вариантах осуществления рак субъекта был

проверен на уровне белка или мРНК RAD18 и/или UBE2K или моноубиквитинирование PCNA до начала лечения ингибитором USP1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы), рак яичников, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легких (NSCLC)) или рак простаты.

**[0461]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и/или BRCA2, при этом рак включает клетки с повышенным транслезионным синтезом, примером чего является повышенное моноубиквитинирование PCNA с повышенными уровнями RAD18 и/или UBE2K или без них. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы), рак яичников или рак предстательной железы, который является раком с мутацией BRCA1 и/или BRCA2.

**[0462]** В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака кости, включая остеосаркому и хондросаркому; рака головного мозга, включая глиому, глиобластому, астроцитому, медуллобластому и менингиому; рака мягких тканей, включая рабдоид и саркому; рака почки; рака мочевого пузыря; рака кожи, включая меланому; и рака легких, включая немелкоклеточный рак легких; рака толстой кишки, рака матки; рака нервной системы; рака головы и шеи; рака поджелудочной железы; и рака шейки матки.

#### Комбинированная терапия

**[0463]** В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению вводят в терапевтически эффективных количествах в рамках комбинированной терапии с одним или более терапевтическими агентами (фармацевтические комбинации) или способами, например, немедикаментозной терапией. Например, может возникать синергическое действие при применении с другими антипролиферативными, противораковыми, иммуномодулирующими или противовоспалительными веществами. Если соединения по данному изобретению вводят в сочетании с другими вариантами терапии, дозировки совместно вводимых соединений будут варьироваться в зависимости от типа применяемого сопутствующего лекарственного препарата, от конкретного применяемого лекарственного препарата, от патологического состояния, лечение которого проводят, и так далее.

**[0464]** В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1, с помощью соединения формулы (I), (II) или соединений из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера) в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1, с помощью соединения формулы (I), (II) или

соединения из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации со вторым терапевтическим агентом и третьим терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1, с помощью соединения формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации со вторым терапевтическим агентом, третьим терапевтическим агентом и четвертым терапевтическим агентом.

**[0465]** Термин «комбинация» относится либо к фиксированной комбинации в одной лекарственной форме, либо к комбинируемому введению, при котором соединение по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) и партнер по комбинации (*например*, другое лекарство, как объяснено ниже, также называемое «терапевтическим средством» или «совместным агентом»), может быть введено независимо в то же время или отдельно в течение временных интервалов, особенно если данные временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявлять кооперативное действие, *например*, синергетический эффект. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или по отдельности. Один или оба компонента (*например*, порошков и/или жидкостей) могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Термины «совместное введение» или «комбинируемое введение» и т.п., используемые в данном документе, предназначены для охвата введения выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (*например*, пациенту), и предназначены для включения схем лечения, в которых агенты не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Используемый в контексте данного документа термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин «фиксированная комбинация» означает, что терапевтические агенты, *например*, соединение, раскрытое в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) и партнер по комбинации вводят пациенту одновременно в виде единого препарата или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что терапевтические агенты, *например*, соединение по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) и партнер по комбинации, оба вводят пациенту как отдельные объекты либо одновременно, параллельно или последовательно без

конкретных ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее относится и к коктейльной терапии, *например*, введение трех или более терапевтических агентов.

**[0466]** Термин «комбинированная терапия» относится к введению двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного в настоящем раскрытии. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов. Альтернативно такое введение включает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, таблетках, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента либо приблизительно в одно и то же время, либо в разное время.

**[0467]** В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, комбинируют с другими терапевтическими средствами, включая, но не ограничиваясь ими, другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), болеутоляющие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

**[0468]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (например, рака), включающий введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения формулы (I) ), (II) или соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемых солей) и общего химиотерапевтического агента, выбранного из анастрозола (Arimidex®), бикалутамида (Casodex®), сульфата блеомицина (Blenoxane®), бусульфана (Myleran®), инъекции бусульфана (Busulfex®), капецитабина (Xeloda®), N4 -пентоксикарбонил-5-дезоксидезокси-5-фторцитидина, карбоплатина (Paraplatin®), кармустина (BiCNU®), хлорамбуцила (Leukeran®), цисплатина (Platinol®), кладрибина (Leustatin®), циклофосфамида (Cytosan® или Neosar®), цитарабина, цитозинарабинозида (Cytosar-U®), липосомной инъекции цитарабина (DepoCyt®), дакарбазина (DTIC-Dome®), дактиномицина (Actinomycin D, Cosmegen), даунорубицина гидрохлорида (Cerubidine®), липосомной инъекции даунорубицина цитрата (DaunoXome®), дексаметазона, доцетаксела (Taxotere®), доксорубицина гидрохлорида (Adriamycin®, Rubex®), этопозиды (Vepesid®), флударабина фосфата (Fludara®), 5-фторурацила (Adrucil®, Efudex®), флутамида

(Eulexin®), тезациитибина, гемцитабина (дифтордезоксцитидина), гидроксимочевины (Hydrea®), идарубицина (Idamycin®), ифосфамида (IFEX®), иринотекана (Camptosar®), L-аспарагиназы (ELSPAR®), лейковорина кальция, мелфалана (Alkeran®), 6-меркаптопурина (Purinethol®), метотрексата (Folex®), митоксантрона (Novantrone®), милотарга, паклитаксела (Taxol®), наб-паклитаксела (AbraXane®), феникса (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатина, полифепросана 20 с имплантатом из кармустина (Gliadel®), тамоксифена цитрата (Nolvadex®), тенипозиды (Vumon®), 6-тиогуанина, тиотепа, тирапазамина (Tigazone®), топотекана гидрохлорида для инъекции (Hycamptin®), винбластин (Velban®), винкристина (Oncovin®) и винорелбина (Navelbine®).

**[0469]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и ингибитор EGFR (*например*, цетуксимаб, панитумумаб, эрлотиниб, гефитиниб и EGFRi NOS). В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и ингибитора пути MAPK (*например*, BRAFi, panRAFi, MEKi, ERKi). В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и ингибитора пути PI3K-mTOR (*например*, альфа-специфическая PI3Ki, PI3Ki пан-класса I и mTOR/PI3Ki, особенно эверолимус и его аналоги).

**[0470]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ усиления химиотерапевтического лечения рака у млекопитающего, проходящего лечение противораковым агентом, который включает совместное введение млекопитающему эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе. В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их

фармацевтически приемлемые соли) и агента, повреждающего ДНК (*например*, актиномицин, амсакрин, антрациклины, блеомицин, бусульфан, камптотecin, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, гексаметилмеламиноксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин, митоксантрон, нитромочевина, пликамицин, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, триэтилентиофосфорамид и этопозид). В предпочтительном варианте осуществления повреждающим ДНК агентом является цисплатин. В некоторых вариантах осуществления агент, повреждающий ДНК, представляет собой радиацию или биотерапевтический агент (*например*, антитело).

**[0471]** В некоторых вариантах осуществления противораковый агент выбран из обратимых связующих ДНК (*например*, топотекана гидрохлорид, иринотекан (СРТ1 1 - камптосар), рубитекан, эксатекан, налидиксовая кислота, TAS-103, этопозид, акридины (*например*, амсакрин, аминокрин), актиномицины (*например*, актиномицин D), антрациклины (*например*, доксорубицин, даунорубицин), бензофенаинза, XR 1 1576/MLN 576, бензопиридоиндолы, митоксантрон, AQ4, этопозид, тенипозид, эпиподофиллотоксины и бисинтеркалирующие агенты, такие как триостин А и эхиномицин), алкилирующие ДНК вещества (*например*, сернистый иприт, азотистые иприты (*например*, мехлорэтамин), хлорамбуцил, мелфалан, этиленимины (*например*, триэтиленмеламин, карбоквон, диазиквон), метилметансульфонат, бусульфан, СС-1065, дуокармицины (*например*, дуокармицин А, дуокармицин SA), метаболически активированные алкилирующие агенты, такие как нитромочевины (*например*, кармустин, ломустин, (2-хлорэтил)нитрозомочевины), триазиновые противоопухолевые препараты, такие как триазеноимидазол (*например*, дакарбазин), митомицин С и лейнамицин), разрыватели нитей ДНК (*например*, доксорубицин и даунорубицин (которые также являются обратимыми связующими ДНК), другие антрациклины, блеомицины, тирапазамин, эндииновые противоопухолевые антибиотики, такие как неокарциностатин, эсперамицины, калихеамицины, динемидин А, гедарцидин, С-1027, N1999A2, эсперамицины и зиностатин) и нарушители репликации ДНК (*например*, 5-фтордезоксифуридин).

**[0472]** В определенных вариантах осуществления агентом, повреждающим ДНК, является радиация (*например*, радиация, которая индуцирует сшивку ДНК в клетке при воздействии на клетку (*например*, ионизирующее излучение и ультрафиолетовое (УФ) излучение)). Ионизирующее излучение состоит из субатомных частиц или электромагнитных волн, которые достаточно энергичны, чтобы вызвать ионизацию путем отрыва электронов от атомов или молекул. Ионизация зависит от энергии падающих отдельных частиц или волн. В общем, ионизирующие частицы или фотоны с энергией выше нескольких электронвольт

могут быть ионизирующими. Неограничивающими примерами ионизирующих частиц являются альфа-частицы, бета-частицы и нейтроны. Способность фотонов ионизировать атом или молекулу зависит от его частоты. Коротковолновое излучение, такое как высокочастотное ультрафиолетовое, рентгеновское и гамма-лучи, является ионизирующим. Ионизирующее излучение исходит от радиоактивных материалов, рентгеновских трубок и ускорителей частиц.

**[0473]** В определенных вариантах осуществления противораковый агент нацелен на независимый от USP1 механизм репарации ДНК. Неограничивающими примерами подходящих ингибиторов репарации ДНК являются ингибиторы поли(ADP-рибозы) полимеразы (PARP), ингибиторы ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-PK), ингибиторы атаксии-телеангиэктазии и ингибиторы Rad3-родственного белка (ATR), ингибиторы атаксии-телеангиэктазии с мутацией (ATM), ингибиторы киназы контрольной точки 1 (CHK1), ингибиторы киназы контрольной точки 2 (CHK2) и ингибиторы Wee1. Сообщалось, что статус BRCA1/2 предсказывает эффективность ингибиторов PARP в клинике (Audeh et al. Lancet (2010) 376 (9737), 245-51). В целом, раковые опухоли с мутацией BRCA1/2 обладают повышенной чувствительностью к ингибиторам USP1. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в определенных вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и ингибитора PARP (*например*, олапариб, рупапариб, нирапариб, талазопариб и велипариб).

**[0474]** В определенных вариантах осуществления противораковый агент или агент, повреждающий ДНК, может быть биотерапевтическим средством. Неограничивающие примеры подходящих биотерапевтических средств включают интерферон- $\alpha$ 2а, интерферон- $\alpha$ 2b, интерлейкин-2, rG-CSF, rGM-CSF и эритропоэтин.

**[0475]** В определенных вариантах осуществления противораковый агент может представлять собой антитело, такое как моноклональное антитело. Неограничивающие примеры подходящих терапевтических моноклональных антител для использования в способах, описанных в данном документе, включают трастузумаб, анти-ErbB2/HER2 при раке молочной железы, цетуксимаб, анти-ErbB1/EGFR при колоректальном раке, и бевацизумаб, анти-VEGF при колоректальном раке, раке молочной железы и легких (G. Adams et al., Nature Biotechnology 23: 1 147-57 (2005)). Многоцелевые ингибиторы, такие как сутент, который ингибирует ТК-активность VEGFR, PDGFR и FGFR, также подходят

для использования в способе по данному изобретению.

**[0476]** В определенных вариантах осуществления противораковый агент может представлять собой ингибитор протеасом, такой как бортезомиб.

**[0477]** Введение соединений, раскрытых в данном документе, может быть осуществлено любым способом введения терапевтических агентов, включая системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, вагинальный, буккальный, ректальный или местный способы введения.

**[0478]** У некоторых пациентов могут возникать аллергические реакции на соединения, описанных в данном документе, и/или другие противораковые агенты во время или после введения; поэтому часто назначают противоаллергические средства, чтобы свести к минимуму риск аллергической реакции. В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и противоаллергического средства (*например*, кортикостероиды, включая, но не ограничиваясь ими, дексаметазон (*например*, Decadron®), беклометазон (*например*, Veclovent®), гидрокортизон (также известный как кортизон, сукцинат гидрокортизона натрия, гидрокортизона фосфат натрия и продается под торговыми названиями Ala-Cort®, гидрокортизона фосфат, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® и Lanacort®), преднизолон (продается под торговыми названиями Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® и Prelone®), преднизолон (продается под торговыми названиями Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® и Orasone®), метилпреднизолон (также известный как 6-метилпреднизолон, метилпреднизолон ацетат), метилпреднизолон натрия сукцинат, продаваемый под торговыми названиями Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® и Solu-Medrol®); антигистаминные препараты, такие как дифенгидрамин (*например*, Benadryl®), гидроксизин и ципрогептадин; и бронходилататоры, такие как агонисты бета-адренергических рецепторов, альбутерол (*например*, Proventil®) и тербуталин (Brethine®).

**[0479]** Некоторые пациенты могут испытывать тошноту во время и после введения соединения, описанного в данном документе, и/или другого противоракового агента(ов); поэтому противорвотные средства используются для предотвращения тошноты (верхняя часть желудка) и рвоты. В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или

соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и противорвотного средства (*например*, апрепитант (Emend®), ондансетрон (Zofran®), гранисетрон HCl (Kytril®), лоразепам (Ativan®), дексаметазон (Decadron®), прохлорперазин (Compazine®), казопитант (Rezonic® и Zunrisa®) и их комбинации).

**[0480]** Лекарства для облегчения боли, испытываемой в период лечения, часто назначают, чтобы пациент чувствовал себя более комфортно. В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и анальгетика (*например*, безрецептурные анальгетики, (*например*, Tylenol®), опиоидный анальгетик (*например*, гидрокодон/парацетамол или гидрокодон/ацетаминофен (*например*, Vicodin®), морфин (*например*, Astramorph® или Avinza®), оксикодон (*например*, ОxyContin® или Percocet®), оксиморфона гидрохлорид (Opana®) и фентанил (*например*, Duragesic®)).

**[0481]** В попытке защитить нормальные клетки от терапевтической токсичности и ограничить органную токсичность в качестве дополнительной терапии можно использовать цитопротекторы (такие как нейропротекторы, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы экстравазации антрациклина, питательные вещества и т. п.). В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак) включает введение или совместное введение в любом порядке пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединение из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли) и цитопротекторный агент (*например*, Amifostine (Ethyol®), глутамин, димесна (Tavocept®), месна (Mesnex®), дексразоксан (Zincard® или Totect®), ксалипроден (Xapрила®) и лейковорин (также известный как лейковорин кальция, фактор цитроворума и фолиниевая кислота)).

**[0482]** Структура активных соединений, идентифицированных кодовыми номерами, общими или торговыми названиями, может быть взята из актуального издания стандартного сборника «The Merck Index» или из баз данных, *например*, международных патентов (*например*, Публикации IMS в мире).

**[0483]** Вышеупомянутые соединения, которые можно использовать в комбинации с соединением, описанным в данном документе, можно приготовить и вводить, как описано в данной области, включая, но не ограничиваясь, в цитированных выше документах.

**[0484]** В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции,

содержащие по меньшей мере одно соединение, раскрытое в данном документе (*например*, ингибитор USP1, *например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер вместе с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения человеку или животному, отдельно или вместе с другими противораковыми агентами.

**[0485]** В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения людей или животных, у которых имеется или у которых было диагностировано заболевание или расстройство, связанное с USP1 (*например*, рак), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер в комбинации со вторым терапевтическим средством.

**[0486]** В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с USP1 (*например*, рак), у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер в комбинации со вторым терапевтическим средством.

**[0487]** В частности, композиции будут либо составлять вместе как комбинированное терапевтическое средство, либо вводиться по отдельности.

**[0488]** При комбинированной терапии соединение, описанное в данном документе, и другое(ие) противораковое(ые) средство(а) можно вводить либо одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента.

**[0489]** Соединение, раскрытое в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) также может применяться в комбинации с известными терапевтическими способами, для например, с введением гормонов или особенно радиации. Соединение, описанные в данном документе, в частности, может применяться в качестве радиосенсибилизатора, особенно для лечения опухолей, которые проявляют плохую чувствительность к лучевой терапии.

**[0490]** В определенных случаях соединения, описанные в данном документе, комбинируют с другими терапевтическими средствами, включая, но не ограничиваясь ими, другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или

противорвотные средства), болеутоляющие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

#### Отбор и наблюдение за пациентами

*Определение того, будет ли субъект отвечать на лечение ингибиторами USP1.*

**[0491]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения того, имеет ли субъект рак или был ли рак диагностирован у него (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.*, больной раком пациент (*например*, пациент больной раком, связанным с USP1)) будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) определение уровней RAD18 и/или UBE2K (*например*, белок RAD18 и/или UBE2K и/или мРНК RAD18 и/или UBE2K) в тестируемом образце рака (*например*, в тестируемом образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталонными клетками (*например*, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), причем повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K в указанном тестируемом образце рака указывают на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0492]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения того, имеет ли субъект рак или был ли рак диагностирован у него (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.*, больной раком пациент (*например*, пациент больной раком, связанным с USP1)) будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) определение уровней транслезионного синтеза (*например*, обнаружение уровней моноубиквитинирования PCNA) в тестируемом образце рака (*например*, в тестируемом образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталонными клетками (*например*, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), при этом повышенный транслезионный синтез (*например*, повышенные уровни моноубиквитинирования PCNA) в указанном тестируемом образце рака указывают на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или

соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0493]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения того, имеет ли субъект рак или был ли рак диагностирован у него (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.*, больной раком пациент (*например*, пациент больной раком, связанным с USP1)) будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) обнаружение мутаций в гене, кодирующем ATM (*т. е.*, мутации с потерей функции) в тестовом образце рака (*например*, в тестовом образце рака, полученном от субъекта);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем ATM, в указанном тестируемом образце рака указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0494]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения того, имеет ли субъект рак или был ли рак диагностирован у него (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.*, больной раком пациент (*например*, пациент больной раком, связанным с USP1)) будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA1 (*например*, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта (*например*, в тестируемом образце рака или тестируемом образце крови, полученном от субъекта);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA1, в указанном тестируемом образце указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0495]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения того, имеет ли субъект рак или был у него диагностирован рак (*например*, больной раком пациент) будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль,

гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA2 (*например*, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта (*например*, в тестируемом образце рака или тестируемом образце крови, полученном от субъекта);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA2, в указанном тестируемом образце указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0496]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения того, имеет ли субъект рак или был ли рак диагностирован у него (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.*, больной раком пациент (*например*, пациент больной раком, связанным с USP1)) будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) обнаружение дефицита гомологичной рекомбинации (*например*, измеряемого по положительному показателю дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)) в тестируемом образце субъекта (*например*, в образце рака или образце крови, полученном от субъекта);
- b) при этом наличие дефицита гомологичной рекомбинации (*например*, положительный показатель дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)) в указанном тестируемом образце указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0497]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, выбранный из раковых заболеваний, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких

(например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

*Определение того, будет ли рак отвечать на лечение ингибитором USP1*

**[0498]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения наличия рака (например, рак, связанный с USP1), будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) определение уровней RAD18 и/или UBE2K (например, белка RAD18 и/или UBE2K и/или мРНК RAD18 и/или UBE2K) в тестируемом образце рака (например, в образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталоном (например, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), причем повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K в указанном тестируемом образце указывают на то, что рак будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0499]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения наличия рака (например, рак, связанный с USP1), будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) определение уровней транслезионного синтеза (например, обнаружение уровней моноубиквитинирования PCNA) в тестируемом образце рака (например, в образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталоном (например, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), при этом повышенный транслезионный синтез (например, повышенные уровни моноубиквитинирования PCNA) в указанном тестируемом образце рака указывают на то, что рак будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0500]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения наличия рака (например, рак, связанный с USP1), будет отвечать на терапевтическое лечение

ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) обнаружение мутаций в гене, кодирующем ATM (*т. е.*, мутации с потерей функции) в тестовом образце рака (*например*, в образце рака, полученном от субъекта);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем ATM, в указанном образце рака указывает на то, что рак будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0501]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения наличия рака (*например*, рак, связанный с USP1), будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA1 (*например*, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта, страдающего раком (*например*, в образце рака или образце крови, полученном от субъекта, страдающего раком);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA1, в указанном тестируемом образце указывает на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0502]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения наличия рака (*например*, рак, связанный с USP1), будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

- a) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA2 (*например*, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта, страдающего раком (*например*, в образце рака или образце крови, полученном от субъекта, страдающего раком);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA2, в указанном

тестируемом образце указывает на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0503]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения наличия рака (*например*, рак, связанный с USP1), будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер), включающий стадии:

а) обнаружение дефицита гомологичной рекомбинации (*например*, измеряемого по положительному показателю дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)) в тестируемом образце субъекта, страдающего раком (например, в образце рака или образце крови, полученном от субъекта, страдающего раком);

б) при этом наличие дефицита гомологичной рекомбинации в указанном тестируемом образце указывает на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер).

**[0504]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, выбранный из раковых заболеваний, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (например, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (например, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

*Определение чувствительности раковой клетки к ингибированию USP1*

**[0505]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения чувствительности раковых клеток к ингибированию USP1 (*например*, ингибирование соединением формулы (I), (II) или соединением из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером), включающий стадии:

а) определение уровней RAD18 и/или UBE2K (например, белка RAD18 и/или

UBE2K и/или мРНК RAD18 и/или UBE2K) (*например*, в образце рака, полученном от субъекта);

b) сравнение тестового образца с эталоном (*например*, эталонным образцом, взятым у не больного раком или нормального контрольного субъекта), при этом повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K в указанном тестируемом образце указывают на то, что указанная раковая клетка чувствительна к ингибированию USP1.

**[0506]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения чувствительности раковых клеток к ингибированию USP1 (*например*, ингибирование соединением формулы (I), (II) или соединением из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером), включающий стадии:

a) определение уровней транслезионного синтеза (*например*, обнаружение уровней моноубиквитинирования PCNA) в тестируемом образце раковых клеток (*например*, в образце рака, полученном от субъекта);

b) сравнение тестового образца с эталоном (*например*, эталонным образцом, взятым у не больного раком или нормального контрольного субъекта), при этом повышенный транслезионный синтез (*например*, повышенные уровни моноубиквитинирования PCNA) в указанном тестируемом образце указывают на то, что указанная раковая клетка чувствительна к ингибированию USP1.

**[0507]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения чувствительности раковых клеток к ингибированию USP1 (*например*, ингибирование соединением формулы (I), (II) или соединением из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером), включающий стадии:

a) обнаружение мутаций в гене, кодирующем ATM (*например*, мутации с потерей функции) в тестируемом образце раковых клеток (*например*, в образце рака, полученном от субъекта);

b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем ATM, в указанном тестовом образце раковых клеток указывает на то, что указанная раковая клетка чувствительна к ингибированию USP1.

**[0508]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения чувствительности раковых клеток к ингибированию USP1 (*например*, ингибирование соединением формулы (I), (II) или соединением из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или

таутомером), включающий стадии:

а) обнаружение мутации в гене, кодирующем BRCA1 (*например*, мутация потери функции) в тестируемом образце раковых клеток (например, в образце рака, полученном от субъекта);

б) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA1, в указанном тестовом образце раковых клеток указывает на то, что указанная раковая клетка чувствительна к ингибированию USP1.

**[0509]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения чувствительности раковых клеток к ингибированию USP1 (*например*, ингибирование соединением формулы (I), (II) или соединением из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером), включающий стадии:

а) обнаружение мутации в гене, кодирующем BRCA2 (*например*, мутация потери функции) в тестируемом образце раковых клеток (*например*, в образце рака, полученном от субъекта);

б) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA2, в указанном тестовом образце раковых клеток указывает на то, что указанная раковая клетка чувствительна к ингибированию USP1.

**[0510]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ определения чувствительности раковых клеток к ингибированию USP1 (*например*, ингибирование соединением формулы (I), (II) или соединением из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером), включающий стадии:

а) обнаружение дефицита гомологичной рекомбинации (*например*, измеряемого по положительному показателю дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)) в тестируемом образце раковых клеток (например, в образце раковых клеток, полученном от субъекта);

б) при этом наличие дефицита гомологичной рекомбинации в указанном тестовом образце раковых клеток указывает на то, что указанная раковая клетка чувствительна к ингибированию USP1.

**[0511]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, выбранный из раковых заболеваний, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (например, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак

простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

*Терапевтические способы лечения субъектов, у которых имеется или у которых был диагностирован рак.*

**[0512]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический способ лечения субъекта, у которого рак или у которого был диагностирован рак (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.* больного раком пациента (*например*, пациента, больного раком, ассоциированным с USP1)), включающий этапы:

- a) определение уровней RAD18 и/или UBE2K (*например*, белок RAD18 и/или UBE2K и/или мРНК RAD18 и/или UBE2K) в тестируемом образце рака (*например*, в тестируемом образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталонными клетками (*например*, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), причем повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K в указанном тестируемом образце рака указывают на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и
- c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, выявленному на этапе b).

**[0513]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический способ лечения субъекта, у которого рак или у которого был диагностирован рак (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.* больного раком пациента (*например*, пациента, больного раком, ассоциированным с USP1)), включающий этапы:

- a) определение уровней транслезионного синтеза (*например*, обнаружение уровней моноубиквитинирования PCNA) в тестируемом образце рака (*например*, в тестируемом образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталонными клетками (*например*, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), при этом повышенный транслезионный синтез (*например*,

повышенные уровни моноубиквитинирования PCNA) в указанном тестируемом образце рака указывают на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и

с) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, выявленному на этапе b).

**[0514]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический способ лечения субъекта, у которого рак или у которого был диагностирован рак (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.* больного раком пациента (*например*, пациента, больного раком, ассоциированным с USP1)), включающий этапы:

a) обнаружение мутаций в гене, кодирующем ATM (*т. е.*, мутации с потерей функции) в тестовом образце рака (*например*, в тестовом образце рака, полученном от субъекта);

b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем ATM, в указанном тестируемом образце рака указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и

с) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, выявленному на этапе b).

**[0515]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический способ лечения субъекта, у которого рак или у которого был диагностирован рак (*например*, рак, связанный с USP1) (*т. е.* больного раком пациента (*например*, пациента, больного раком, ассоциированным с USP1)), включающий этапы:

a) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA1 (*например*, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта (*например*, в тестируемом образце рака или тестируемом образце крови, полученном от субъекта);

b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA1, в указанном тестируемом образце указывает на то, что субъект будет отвечать на

терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и

с) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, выявленному на этапе b).

**[0516]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический способ лечения субъекта, у которого рак или у которого был диагностирован рак (например, рак, связанный с USP1) (*т. е.* больного раком пациента (например, пациента, больного раком, ассоциированным с USP1)), включающий этапы:

а) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA2 (например, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта (например, в тестируемом образце рака или тестируемом образце крови, полученном от субъекта);

б) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA2, в указанном тестируемом образце указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и

с) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, выявленному на этапе b).

**[0517]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический способ лечения субъекта, у которого рак или у которого был диагностирован рак (например, рак, связанный с USP1) (*т. е.* больного раком пациента (например, пациента, больного раком, ассоциированным с USP1)), включающий этапы:

а) обнаружение дефицита гомологичной рекомбинации (*например*, измеряемого по положительному показателю дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)) в тестируемом образце субъекта (например, в образце рака или образце крови, полученном от субъекта);

б) при этом наличие дефицита гомологичной рекомбинации в указанном тестируемом образце указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы

(I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и  
с) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, выявленному на этапе b).

**[0518]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, выбранный из раковых заболеваний, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

#### *Терапевтические способы лечения рака*

**[0519]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический метод лечения рака (*например*, рак, связанный с USP1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

- a) определение уровней RAD18 и/или UBE2K (*например*, белка RAD18 и/или UBE2K и/или мРНК RAD18 и/или UBE2K) в тестируемом образце рака (*например*, в образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталоном (*например*, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), причем повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K в указанном тестируемом образце указывают на то, что рак будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и
- c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, чей рак был выявлен на этапе b).

**[0520]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический метод лечения

рака (*например*, рак, связанный с USP1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

- a) определение уровней транслезионного синтеза (например, обнаружение уровней моноубиквитинирования PCNA) в тестируемом образце рака (например, в образце рака, полученном от субъекта);
- b) сравнение тестового образца рака с эталоном (например, эталонный образец, взятый у не больного раком или нормального контрольного субъекта), при этом повышенный транслезионный синтез (например, повышенные уровни моноубиквитинирования PCNA) в указанном тестируемом образце рака указывают на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и
- c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, чей рак был выявлен на этапе b).

**[0521]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический метод лечения рака (*например*, рак, связанный с USP1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

- a) обнаружение мутаций в гене, кодирующем ATM (т. е., мутации с потерей функции) в тестовом образце рака (например, в образце рака, полученном от субъекта);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем ATM, в указанном образце рака указывает на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и
- c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, чей рак был выявлен на этапе b).

**[0522]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический метод лечения рака (*например*, рак, связанный с USP1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

- a) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA1 (например, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта, страдающего раком (например, в образце рака или образце крови, полученном от субъекта, страдающего раком);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA1, в указанном тестируемом образце указывает на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и
- c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, чей рак был выявлен на этапе b).

**[0523]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический метод лечения рака (*например*, рак, связанный с USP1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

- a) обнаружение зародышевых или соматических мутаций в гене, кодирующем BRCA2 (например, мутация с потерей функции) в тестируемом образце субъекта, страдающего раком (например, в образце рака или образце крови, полученном от субъекта, страдающего раком);
- b) при этом наличие мутаций в гене, кодирующем BRCA2, в указанном тестируемом образце указывает на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и
- c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (например, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, чей рак был выявлен на этапе b).

**[0524]** В некоторых вариантах осуществления предложен терапевтический метод лечения рака (*например*, рак, связанный с USP1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

- a) обнаружение дефицита гомологичной рекомбинации (*например*, измеряемого по положительному показателю дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)) в тестируемом образце субъекта, страдающего раком (например, в образце рака

или образце крови, полученном от субъекта, страдающего раком);

b) при этом наличие дефицита гомологичной рекомбинации в указанном тестируемом образце указывает на то, что рак субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер); и

c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора USP1 (*например*, соединение формулы (I), (II) или соединения из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер) субъекту, чей рак был выявлен на этапе b).

**[0525]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, выбранный из раковых заболеваний, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак яичников (*например*, резистентный к платине рак яичников, рефрактерный к платине рак яичников), рак простаты, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

#### *Приготовление образца*

**[0526]** В данном описании дополнительно предложены анализы для обнаружения уровней транслезионного синтеза (*например*, уровни моноубиквитинирования PCNA, уровни RAD18 (*например*, белка RAD18 и/или мРНК RAD18), UBE2K (*например*, белка UBE2K и/или мРНК UBE2K)). В данном описании дополнительно предложены анализы для обнаружения мутаций ATM (*например*, ATM мутации с потерей функции), потери экспрессии белка ATM (*например*, по данным иммуногистохимического измерения), мутации BRCA1 (*например*, BRCA1 мутации с потерей функции), мутации BRCA2 (*например*, BRCA2 мутации с потерей функции), BRCA1/2 дефицит и дефициты гомологичной рекомбинации (*например*, что измеряется по положительному показателю дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)). Обнаружение любого из вышеуказанных параметров может быть выполнено в образце пациента, *например*, в жидкости организма, такой как кровь (*например*, сыворотка или плазма), костный мозг, спинномозговая жидкость, перитонеальная/плевральная жидкость, лимфатическая жидкость, асцитная, серозная жидкость, мокрота, слезная жидкость, стул и моча или в ткани, такой как

опухолевая ткань. Опухолевая ткань может быть свежей тканью или консервированной тканью (*например*, фиксированной в формалине тканью, *например*, тканью, залитой парафином).

**[0527]** Образцы жидкости организма могут быть получены от субъекта с использованием любого из методов, известных в данной области. Способы выделения клеточной ДНК из образцов жидкости организма хорошо известны в данной области. Обычно клетки лизируют детергентами. После лизиса клеток белки удаляют из ДНК с помощью различных протеаз. Затем ДНК экстрагируют фенолом, осаждают спиртом и растворяют в водном растворе. Способы выделения бесклеточной ДНК из образцов жидкостей организма также известны в данной области. Обычно клеточную ДНК в образце жидкости организма отделяют от клеток, осаждают в спирте и растворяют в водном растворе.

#### *Измерение экспрессии генов*

**[0528]** В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K представляют собой повышенные уровни экспрессии генов RAD18 и/или UBE2K. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD18 и/или UBE2K представляют собой повышенные уровни белка RAD18 и/или мРНК UBE2K. Измерение экспрессии генов можно проводить с использованием любого метода или реагента, известных в данной области.

**[0529]** Обнаружение экспрессии гена может осуществляться любым подходящим методом, включая, например, определение количества мРНК, транскрибированной с гена, или количества кДНК, полученной в результате повторной транскрипции мРНК, транскрибированной с гена, или количества кодируемого полипептида или белка по гену. Данные методы могут выполняться на выборке за образцом или модифицироваться для анализа с высокой пропускной способностью. Например, используя микрочипы Affymetrix™ U133.

**[0530]** В некоторых вариантах осуществления экспрессию гена обнаруживают и количественно оценивают путем гибридизации с зондом, который специфически гибридизуется с соответствующим зондом для данного биомаркера. Зонды также могут быть прикреплены к твердой подложке для использования в анализах скрининга с высокой пропускной способностью с использованием способов, известных в данной области.

**[0531]** В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии гена определяют посредством воздействия на образец нуклеиновой кислоты чипа с модифицированным зондом. Экстрагированную нуклеиновую кислоту метят, например, флуоресцентной меткой, предпочтительно на этапе амплификации.

**[0532]** Гибридизацию меченого образца проводят на соответствующем уровне строгости.

Степень гибридизации зонда-нуклеиновой кислоты количественно измеряют с помощью устройства обнаружения.

**[0533]** В качестве альтернативы любой из числа копий гена, транскрипции или трансляции может быть определен с использованием известных методов. Например, может быть подходящим такой метод амплификации, как ПЦР. Общие процедуры ПЦР изложены в MacPherson et al., PCR: A Practical Approach, (IRL Press at Oxford University Press (1991)). Однако условия ПЦР, используемые для каждой применяемой реакции, определяются эмпирически. Ряд параметров влияет на успешный ход реакции. Среди них температура и время отжига, время удлинения, концентрация  $Mg^{2+}$  и/или АТФ, рН и относительная концентрация праймеров, матриц и дезоксирибонуклеотидов. После амплификации полученные фрагменты ДНК можно обнаружить с помощью электрофореза в агарозном геле с последующей визуализацией с окрашиванием этидий бромидом и ультрафиолетовым освещением. В некоторых вариантах осуществления гибридизированные нуклеиновые кислоты обнаруживают путем обнаружения одной или более меток, прикрепленных к образцу нуклеиновых кислот. Метки могут быть введены любым из ряда способов, хорошо известных специалистам в данной области. Однако в некоторых вариантах осуществления метку одновременно вводят во время стадии амплификации при получении образца нуклеиновой кислоты. Так, например, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с мечеными праймерами или мечеными нуклеотидами дает меченый продукт амплификации. В отдельном варианте осуществления амплификация транскрипции, как описано выше, с использованием меченого нуклеотида (*например*, меченого флуоресцеином УТР и/или СТР) включает метку в транскрибируемые нуклеиновые кислоты.

**[0534]** В качестве альтернативы метка может быть добавлена непосредственно к исходному образцу нуклеиновой кислоты (*например*, мРНК, полиА, мРНК, кДНК и т. д.) или к продукту амплификации после завершения амплификации. Способы прикрепления меток к нуклеиновым кислотам хорошо известны специалистам в данной области и включают, например, ник-трансляцию или мечение концов (*например*, с помощью меченой РНК) путем киназирования нуклеиновой кислоты и последующего присоединения (лигирования) линкера нуклеиновой кислоты, соединяющего нуклеиновую кислоту образца с меткой (*например*, флуорофор).

**[0535]** В одном примере экспрессию гена можно измерить с помощью протокола гибридизации *in situ*, который может обнаруживать молекулы РНК на предметном стекле, содержащем срезы ткани или клетки (*например*, с помощью RNAscope®).

**[0536]** Обнаруживаемые метки, подходящие для использования в способах, описанных в настоящем изобретении, включают любую композицию, обнаруживаемую

спектроскопическими, фотохимическими, биохимическими, иммунохимическими, электрическими, оптическими или химическими средствами. Подходящие метки включают биотин для окрашивания меченым конъюгатом стрептавидина, магнитные гранулы (*например*, Dynabeads™), флуоресцентные красители (*например*, флуоресцеин, тexasский красный, родамин, зеленый флуоресцентный белок и т. п.), радиоактивные метки (*например*,  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$  или  $^{32}\text{P}$ ), ферменты (*например*, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и другие, обычно используемые в ИФА), и колориметрические метки, такие как коллоидное золото, цветное стекло или пластиковые (*например*, полистирол, полипропилен, латекс и др.) шарики.

**[0537]** Обнаружение меток хорошо известно специалистам в данной области. Так, например, радиоактивные метки могут быть обнаружены с помощью фото пленки или сцинтилляционных счетчиков, флуоресцентные маркеры могут быть обнаружены с помощью фотодетектора для обнаружения испускаемого света. Ферментативные метки обычно обнаруживаются путем предоставления ферменту субстрата и обнаружения продукта реакции, образующегося при действии фермента на субстрат, а калориметрические метки обнаруживаются путем простой визуализации цветной метки. Детектируемая метка может быть добавлена к нуклеиновой(ым) кислоте(ам)-мишени(ям) до или после гибридизации, как описано в WO 97/10365. Данные обнаруживаемые метки непосредственно прикрепляются к (образец) нуклеиновой кислоте-мишени или включаются в нее перед гибридизацией. Напротив, «непрямые метки» присоединяются к гибриднему дуплексу после гибридизации. Как правило, непрямая метка прикрепляется к связывающему фрагменту, который был присоединен к нуклеиновой кислоте-мишени до гибридизации. Например, нуклеиновая кислота-мишень может быть биотинилирована перед гибридизацией. После гибридизации флуорофор, конъюгированный с авидином, будет связывать гибридные дуплексы, содержащие биотин, образуя легко обнаруживаемую метку. Подробный обзор методов мечения нуклеиновых кислот и обнаружения меченых гибридизованных нуклеиновых кислот см. Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 24: Hybridization with Nucleic Acid Probes, P. Tijssen, ed. Elsevier, Нью-Йорк (1993).

**[0538]** В некоторых вариантах осуществления обнаружение повышенных уровней мРНК RAD18 и/или UBE2K осуществляется с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ) (ПЦР), RNA-Seq или микрочипа.

#### *Обнаружение полипептидов*

**[0539]** Уровни белка RAD18 и/или UBE2K можно определить путем исследования экспрессии белка или белкового продукта. Определение уровня белка включает измерение

количества любого иммуноспецифического связывания, которое происходит между антителом, которое избирательно распознает и связывается с полипептидом биомаркера в образце, полученном от субъекта, и сравнение его с количеством иммуноспецифического связывания по меньшей мере одного биомаркера в контрольном образце.

**[0540]** В данной области техники доступно множество методов анализа белков. Они включают, не ограничиваясь ими, радиоиммуноанализы, ИФА (иммуноферментные анализы), «сэндвич»-иммуноанализы, иммунорадиометрические анализы, иммуноанализы *in situ* (с использованием, *например*, коллоидного золота, ферментных или радиоизотопных меток), вестерн блот анализ, иммунопреципитационные анализы, иммунофлуоресцентные анализы, проточную цитометрию, иммуногистохимию, ВЭЖХ, масс-спектрометрию, конфокальную микроскопию, ферментативные анализы, поверхностный плазмонный резонанс и PAGE-SDS.

**[0541]** В некоторых вариантах осуществления обнаружение повышенных уровней белка RAD18 и/или UBE2K осуществляется с помощью вестерн-блоттинга. В некоторых вариантах осуществления обнаружение повышенных уровней белка RAD18 и/или UBE2K осуществляется путем сортировки клеток, активируемой флуоресценцией (FACS). В некоторых вариантах осуществления обнаружение повышенных уровней белка RAD18 и/или UBE2K осуществляется с помощью иммуногистохимии

#### *Другие методы обнаружения*

**[0542]** Мутации в представляющих интерес мишенях (*например*, мутации BRCA1, мутации BRCA2, мутации ATM) можно обнаружить способами, известными специалистам в данной области.

**[0543]** Для обнаружения мутации зародышевой линии секвенирование ДНК может быть выполнено с использованием экстракта ДНК из жидкостей организма, таких как кровь (*например*, сыворотка или плазма), костный мозг, спинномозговая жидкость, перитонеальная/плевральная жидкость, лимфатическая жидкость, асцит, серозная жидкость, мокрота, слезная жидкость, стул и моча. Альтернативно, секвенирование может быть выполнено на ДНК, экстрагированной из ткани, такой как опухолевая ткань. Опухолевая ткань может быть свежей тканью или консервированной тканью (*например*, фиксированной в формалине тканью, *например*, тканью, залитой парафином). Секвенирование также можно проводить с использованием внеклеточной ДНК. Кодированные области, а иногда и соседние области (например, интроны, промотор) интересующих генов секвенируются с использованием секвенирования следующего поколения (NGS) или секвенирования по Сэнгеру (Оценка генетического/семейного высокого риска: грудь, яичники и поджелудочная железа, версия 2.2021, Руководство

NCCN по клинической практике в онкологии, Руководство ESMO по тестированию BRCA DOI: 10.1093/annonc/mdw327, Clinical testing of BRCA1 and BRCA2: a worldwide snapshot of technological practices). Мутации потери функции или перестройки генов можно обнаружить или подтвердить с помощью вторичных методов, таких как кПЦР, ПЦР, иммуногистохимия, секвенирование по Сэнгеру, сравнительная геномная гибридизация или система PacBio.

**[0544]** Дефициты гомологичной рекомбинации могут быть идентифицированы способами, известными специалистам в данной области. Одним из показателей нарушений гомологичной рекомбинации является нестабильность генома (*например*, представлена положительной оценкой дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)), которую можно определить количественно способами, известными в данной области техники (*см.*, *например*, Pikoř L, et al., *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(3-4):341-352). Показатель HRD измеряется с использованием секвенирования следующего поколения ДНК, извлеченной из опухолевых тканей (свежих или FFPE), на основе нестабильности генома (*например*, потери гетерозиготности, теломерного аллельного дисбаланса и крупномасштабных переходных состояний). Для таких измерений доступны коммерческие анализы, одобренные FDA (Myriad and Foundation Medicine).

### Наборы

**[0545]** В некоторых вариантах осуществления предложены наборы, относящиеся к способам, раскрытым в данном документе.

**[0546]** В некоторых вариантах осуществления предложен набор для прогнозирования чувствительности субъекта, у которого имеется или у которого было диагностировано заболевание или расстройство, связанное с USP1, к лечению ингибитором USP1. Набор содержит: i) реагенты, способные обнаруживать раковые клетки человека, связанные с заболеванием или расстройством, связанным с USP1 (*например*, реагенты, способные специфически обнаруживать RAD18 и/или UBE2K) и ii) инструкции по применению указанного набора.

**[0547]** В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий: (a) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор USP1 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, и (b) диагностический набор, содержащий по меньшей мере один агент, способный специфически обнаруживать RAD18 и/или UBE2K.

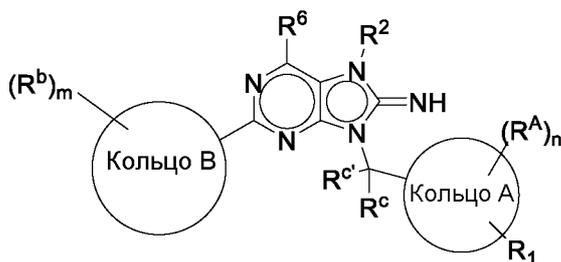
**[0548]** В некоторых вариантах осуществления агент, способный специфически обнаруживать RAD18 и/или UBE2K, способен специфически гибридизоваться с мРНК RAD18 и/или UBE2K. В некоторых вариантах осуществления агент, способный

специфически обнаруживать RAD18 и/или UBE2K, способен специфически связываться с белком RAD18 и/или UBE2K.

[0549] В другом варианте осуществления в данном изобретении предложены наборы, которые содержат соединение, раскрытое в данном документе (или композицию, содержащую соединение, раскрытое в данном документе), упакованные таким образом, который облегчает их применение на практике способов данного изобретения. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, раскрытое в данном документе (или композицию, содержащую раскрытое в данном документе соединение), упакованное в контейнер, такой как герметичная бутылка или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или включенной в набор, который описывает применение соединения или композиции для применения способа по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления соединение или композиция упакованы в виде стандартной лекарственной формы. Набор дополнительно может содержать устройство, подходящее для введения композиции в соответствии с предполагаемым путем введения. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, который содержит соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, а также инструкции по введению соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, страдающему раком.

#### Выбранные варианты осуществления

[0550] Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер; где:



Формула (I)

кольцо В представляет собой 5-6-членный моноциклический арил или гетероарил;

кольцо А выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл;

R<sup>2</sup> выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила и арилалкила, причем каждый водород алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксилалкила и арилалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия;

$R^6$  выбран из H,  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкинила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, 6-10 членного гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a6}$ ,  $-N(R^{a6})_2$ ,  $-C(=O)R^{a6}$ ,  $-C(=O)OR^{a6}$ ,  $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$ ,  $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$ ,  $-C(=O)N(R^{a6})_2$  и  $-OC(=O)N(R^{a6})_2$ , причем каждый алкил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

каждый  $R^{a6}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-D$ , галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила,  $-OR^{A1}$ ,  $-N(R^{A1})_2$ ;

каждый  $R^{A1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_3-C_9$  циклоалкила;

каждый  $R^b$  независимо выбран из D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{b1}$ ,  $-N(R^{b1})_2$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $-C(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-S(=O)R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-SR^{b1}$ ,  $-S(=O)(=NR^{b1})R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}S(=O)_2R^{b1}$  и  $-S(=O)_2N(R^{b1})_2$  или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый алкил, карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил из  $R^b$  необязательно замещен в любой доступном положении;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из H,  $-D$ ,  $-C_1-C_6$  алкила (например,  $-Me$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила и  $-C_1-C_6$  галогеналкила или  $R^c$  и  $R^{c'}$  могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $-C_3-C_9$  циклоалкила (например, циклопропил) или карбонила;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

m равно 0, 1, 2 или 3.

**[0551]** Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где m равно 0, 1 или 2.

**[0552]** Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где m равно 1 или 2.

**[0553]** Вариант осуществления 4. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где m равно 1.

**[0554]** Вариант осуществления 5. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где m равно 2.

**[0555]** Вариант осуществления 6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из –CN, галогена, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкенила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксипалкила, –C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, –C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арила, –OR<sup>b1</sup> и –N(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>, или 2 R<sup>b</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый арил, алкил, карбоциклил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, –F, –Cl), –OH, –CN, –Me, –Et, –NH<sub>2</sub> или оксо, и при этом каждый R<sup>b1</sup> независимо выбран из H, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием), –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила и C<sub>3</sub>–C<sub>9</sub> циклоалкила.

**[0556]** Вариант осуществления 7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из галогена (*например*, –Cl, –F), –CN, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкенила (*например*, винил, пропенил), –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила (*например*, –Me, –Et, –Pr, –<sup>iso</sup>Pr, –<sup>n</sup>Bu, –*втор*-Bu, –*изо*-Bu, –<sup>трет</sup>Bu), –C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арила (*например*, фенил), –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила (*например*, –CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, –CF<sub>3</sub>, –CHF<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксипалкила (*например*, –CH<sub>2</sub>OH), –C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил), –OR<sup>b1</sup> и –

$N(R^{b1})_2$ , или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7 членный карбоциклил или 4-7 членный гетероциклил, причем каждый арил, алкил, карбоциклил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ) или  $-Me$ , и при этом каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием) (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-втор-Bu$ ,  $-изо-Bu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_3$ ) и  $-C_3-C_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0557]** Вариант осуществления 8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^b$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклопропила (замещенный 0, 1 или 2 примерами  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-CN$ ), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из  $-F$ ), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена),  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-O^iPr$ ,  $-OMe$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ,  $-N(Me)_2$  и  $-NHMe$ , или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксол, замещенный 0, 1 или 2 примерами  $-F$  или  $-Me$ .

**[0558]** Вариант осуществления 9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^b$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-F$ ,  $-^iPr$ ,  $-CF_3$ , циклопропила (замещенный 0, 1 или 2 примерами  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-CN$ ),  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  и  $-OMe$ .

**[0559]** Вариант осуществления 10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

**[0560]** Вариант осуществления 11. Соединение по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В выбирают из пирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, оксадиазолила, тиадиазолила.

**[0561]** Вариант осуществления 12. Соединение по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В выбрано из пиразолила, изоксазолила и изотиазолила.

**[0562]** Вариант осуществления 13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер

или таутомер, где кольцо В представляет собой 6 членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота.

**[0563]** Вариант осуществления 14. Соединение по варианту осуществления 13 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В выбрано из пиридинила, пиримидинила, пиазанила, триазинила и пиридазинила.

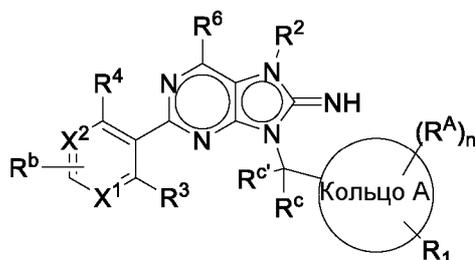
**[0564]** Вариант осуществления 15. Соединение по варианту осуществления 13 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В выбрано из пиридинила и пиримидинила.

**[0565]** Вариант осуществления 16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В выбрано из фенила, пиридинила и пиримидинила.

**[0566]** Вариант осуществления 17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В представляет собой фенил.

**[0567]** Вариант осуществления 18. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где соединение имеет формулу (II)

где:



Формула (II)

$X^1$  выбран из CH и N;

$X^2$  выбран из CH и N;

$R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a3</sup>, -N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a3</sup>, -C(=O)OR<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, -C(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a3</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -SR<sup>a3</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a3</sup>)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в

любом доступном положении;

$R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена, -CN,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксилалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{a4}$ ,  $-N(R^{a4})_2$ ,  $-C(=O)R^{a4}$ ,  $-C(=O)OR^{a4}$ ,  $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$ ,  $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$ ,  $-C(=O)N(R^{a4})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{a4})_2$ ,  $-S(=O)R^{a4}$ ,  $-S(=O)_2R^{a4}$ ,  $-SR^{a4}$ ,  $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$ ,  $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$  и  $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$ , причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении; и

каждый  $R^{a3}$  и  $R^{a4}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7 членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0568]** Вариант осуществления 19. Соединение по варианту осуществления 18 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $X^1$  представляет собой CH.

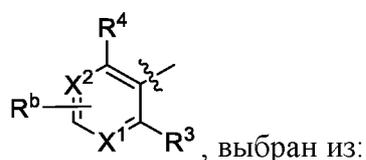
**[0569]** Вариант осуществления 20. Соединение по варианту осуществления 18 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $X^1$  представляет собой N.

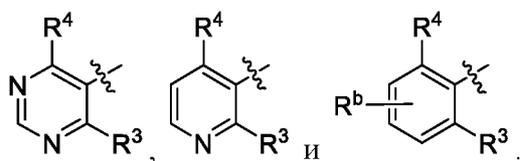
**[0570]** Вариант осуществления 21. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–20 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $X^2$  представляет собой CH.

**[0571]** Вариант осуществления 22. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–20 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $X^2$  представляет собой N.

**[0572]** Вариант осуществления 23. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^b$  выбран из галогена (например, -F), -CN и -Me.

**[0573]** Вариант осуществления 24. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–23 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где данный фрагмент представлен





**[0574]** Вариант осуществления 25. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–24 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  алкила,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  алкенила,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  гетероалкила,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкила,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  гидроксилалкила,  $-\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила,  $-\text{C}_6\text{--C}_{10}$  арила,  $-\text{OR}^{\text{a3}}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{\text{a3}})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, -F, -Cl), -OH, -CN, -Me, -Et,  $-\text{NH}_2$  или оксо, и при этом каждый  $R^{\text{a3}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием),  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  гетероалкила,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкила и  $-\text{C}_3\text{--C}_9$  циклоалкила.

**[0575]** Вариант осуществления 26. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–24 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена (*например*, -F, -Cl),  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr,  $-\text{}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{}^{\text{H}}\text{Bu}$ , *втор*-Bu, *изо*-Bu,  $-\text{}^{\text{tert}}\text{Bu}$ ),  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  алкенила (*например*, винил, пропенил),  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  гетероалкила (*например*,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкила (*например*,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ),  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  гидроксилалкила (*например*,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $-\text{C}_3\text{--C}_{10}$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил),  $-\text{C}_6\text{--C}_{10}$  арила (*например*, фенил),  $-\text{OR}^{\text{a3}}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{\text{a3}})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, -F, -Cl), а при этом каждый  $R^{\text{a3}}$  независимо выбран из H,  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием) (*например*, -Me,  $-\text{CD}_3$ , -Et, -Pr,  $-\text{}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{}^{\text{H}}\text{Bu}$ , *втор*-Bu, *изо*-Bu,  $-\text{}^{\text{tert}}\text{Bu}$ ),  $-\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкила (*например*,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ) и  $-\text{C}_3\text{--C}_9$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0576]** Вариант осуществления 27. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–24 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -Cl, -F, -Me,  $-\text{}^{\text{iso}}\text{Pr}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , циклопропила (замещенный 0 или 1 примером из  $-\text{CN}$ ), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из -F), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена),  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , -

OCH<sub>2</sub>F, -O<sup>iso</sup>Pr, -OMe, -OEt, -OCD<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(Me)<sub>2</sub>, -NHMe и -NH<sup>iso</sup>Pr.

**[0577]** Вариант осуществления 28. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–27, где каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, -OR<sup>a4</sup> и -N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, -F, -Cl), -OH, -CN, -Me, -Et, -NH<sub>2</sub> или оксо, и при этом каждый R<sup>a4</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила и -C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила.

**[0578]** Вариант осуществления 29. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–27 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из H, -D, галогена (*например*, -F, -Cl), -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -<sup>iso</sup>Pr, -<sup>n</sup>Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu, -*трет*Bu), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила (*например*, винил, пропенил), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила (*например*, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила (*например*, -CH<sub>2</sub>OH), -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил), 3-10 членного гетероциклила (*например*, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.4]октанил), -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила (*например*, фенил), -OR<sup>a4</sup> и -N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена (*например*, -F, -Cl) или -Me, и при этом каждый R<sup>a4</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -<sup>iso</sup>Pr, -<sup>n</sup>Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu, -*трет*Bu), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>) и -C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

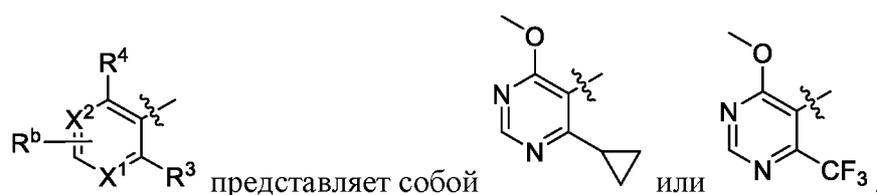
**[0579]** Вариант осуществления 30. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–27 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из H, -D, -CN, -C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -Cl, -F, -Me, -<sup>iso</sup>Pr, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, циклопропила (замещенный 0, 1 или 2 примерами из -CN, -F или -Me), азетидинила (замещенный 0 или 1 примером из -F), фенила (замещенный 0 или 1 примером из галогена), -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -O<sup>iso</sup>Pr, -OMe, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(Me)<sub>2</sub> и -NHMe и -NH<sup>iso</sup>Pr.

**[0580]** Вариант осуществления 31. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–27 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер

или таутомер, где каждый  $R^4$  выбран из H и  $-OMe$ .

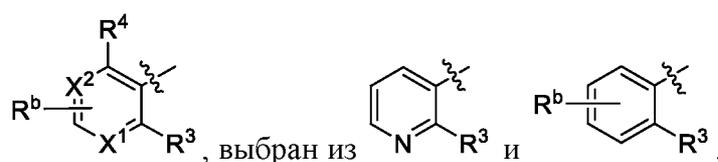
[0581] Вариант осуществления 32. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–27 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^4$  представляет собой  $-OMe$ .

[0582] Вариант осуществления 33. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–32 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где данный фрагмент представлен



[0583] Вариант осуществления 34. Соединение по любому из вариантов осуществления 18–27 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^4$  представляет собой H.

[0584] Вариант осуществления 35. Соединение по варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где данный фрагмент представлен



[0585] Вариант осуществления 36. Соединение по варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где данный фрагмент представлен



[0586] Вариант осуществления 37. Соединение по варианту осуществления 36 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^3$  выбран из циклопропила,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-^{iso}Pr$  и  $-OMe$ .

[0587] Вариант осуществления 38. Соединение по варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где данный фрагмент представлен



**[0588]** Вариант осуществления 39. Соединение по варианту осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^3$  выбран из  $-Cl$ ,  $-Pr$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-2-Cl$ -фенила,  $-CF_3$  и циклопропила.

**[0589]** Вариант осуществления 40. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–39 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбраны из  $H$  и  $-Me$  или взяты вместе с образованием циклопропильной группы.

**[0590]** Вариант осуществления 41. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо  $A$  представляет собой моноциклический 5-6 членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ .

**[0591]** Вариант осуществления 42. Соединение по варианту осуществления 41 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо  $A$  представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота (*например*, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, пиридазинил).

**[0592]** Вариант осуществления 43. Соединение по варианту осуществления 41 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо  $A$  представляет собой пиридинил.

**[0593]** Вариант осуществления 44. Соединение по варианту осуществления 41 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо  $A$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$  (*например*, фуранил, тиофенил, пирролил, пиазолил, тиазолил, тиадиазолил, оксазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил).

**[0594]** Вариант осуществления 45. Соединение по варианту осуществления 44 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо  $A$  представляет собой тиофенил.

**[0595]** Вариант осуществления 46. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо  $A$  представляет собой  $C_3$ – $C_{10}$  циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил).

**[0596]** Вариант осуществления 47. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо А представляет собой циклогексил.

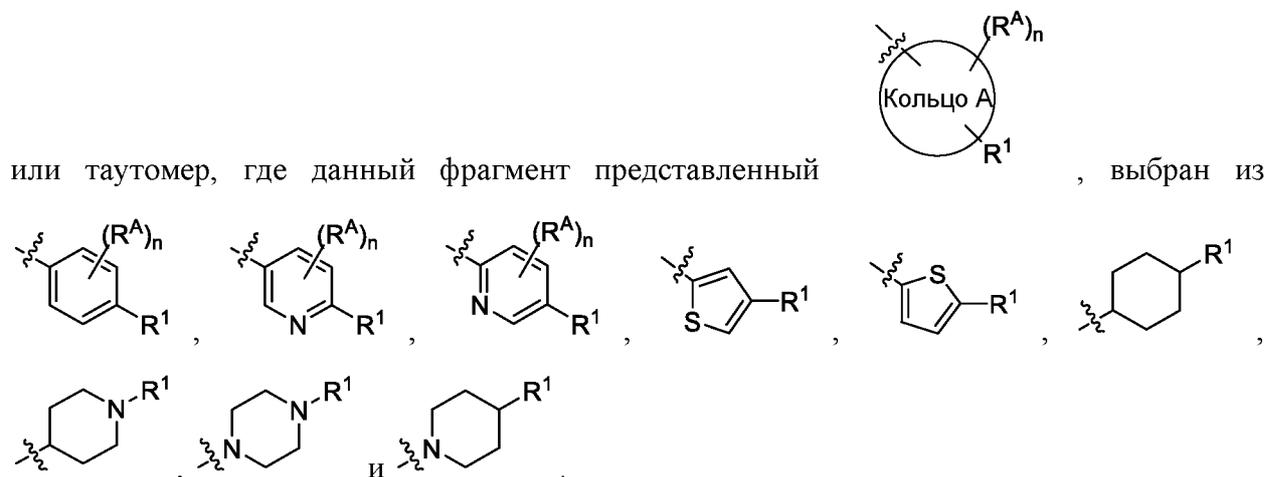
**[0597]** Вариант осуществления 48. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо А представляет собой C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub> арил или 3-10 членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

**[0598]** Вариант осуществления 49. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо А представляет собой фенил.

**[0599]** Вариант осуществления 50. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо А представляет собой 3-10 членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

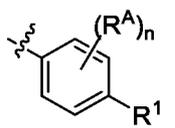
**[0600]** Вариант осуществления 51. Соединение по варианту осуществления 50 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо А выбрано из пиперидинила и пиперазинила.

**[0601]** Вариант осуществления 52. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер



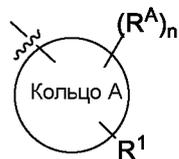
**[0602]** Вариант осуществления 53. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер



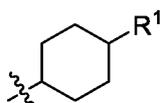


**[0603]** Вариант осуществления 54. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер

или таутомер, где фрагмент, представленный

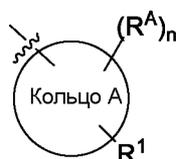


, представляет собой

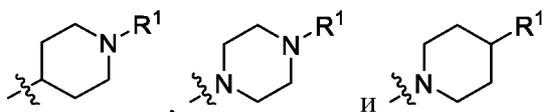


**[0604]** Вариант осуществления 55. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер

или таутомер, где данный фрагмент представлен



выбран из



**[0605]** Вариант осуществления 56. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–55 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $n$  равно 0.

**[0606]** Вариант осуществления 57. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–55 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $n$  равно 1 или 2.

**[0607]** Вариант осуществления 58. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–55 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $n$  равно 1.

**[0608]** Вариант осуществления 59. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–55 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $n$  равно 2.

**[0609]** Вариант осуществления 60. Соединение по любому из вариантов осуществления 57–59 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-D$ , галогена (например,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-C_1-$

C<sub>6</sub> алкила (*например*, –Me, –Et, –Pr, –<sup>iso</sup>Pr, –<sup>n</sup>Bu, –<sup>tert</sup>Bu), –OH и –O–C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила (*например*, –OMe, –OEt, –OPr, –O<sup>iso</sup>Pr, –O<sup>n</sup>Bu, –O<sup>tert</sup>Bu).

**[0610]** Вариант осуществления 61. Соединение по варианту осуществления 60 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый R<sup>A</sup> независимо выбран из –F, –Cl, –Me, –OH и –OMe.

**[0611]** Вариант осуществления 62. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–56 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> представляет собой 5–10-членный гетероарил или 3–10-членный гетероцикл, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 примерами R<sup>5</sup>, где каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из галогена, –CN, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксилалкила, –C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10 членного гетероцикла, гетероциклалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, –OR<sup>a5</sup>, –N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, –C(=O)R<sup>a5</sup>, –C(=O)OR<sup>a5</sup>, –NR<sup>a5</sup>C(=O)R<sup>a5</sup>, –NR<sup>a5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, –C(=O)N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, –OC(=O)N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, –S(=O)R<sup>a5</sup>, –S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup>, –SR<sup>a5</sup>, –S(=O)(=NR<sup>a5</sup>)R<sup>a5</sup>, –NR<sup>a5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup> и –S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении и при этом каждый R<sup>a5</sup> независимо выбран из H, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила, –C<sub>3</sub>–C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7 членного гетероцикла, циклоалкилалкила, гетероциклалкила арила, 5-6 членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

**[0612]** Вариант осуществления 63. Соединение по варианту осуществления 62 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> представляет собой 3-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S (*например*, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил).

**[0613]** Вариант осуществления 64. Соединение по варианту осуществления 63 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> представляет собой 5-членный моноциклический гетероцикл (*например*, тетрагидрофуранил, пирролидинил).

**[0614]** Вариант осуществления 65. Соединение по варианту осуществления 63 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> представляет собой пирролидинил.

**[0615]** Вариант осуществления 66. Соединение по варианту осуществления 62 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или

таутомер, где  $R^1$  представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S.

**[0616]** Вариант осуществления 67. Соединение по варианту осуществления 62 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S.

**[0617]** Вариант осуществления 68. Соединение по варианту осуществления 62 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, фуранила, тиофенила, оксазолила, тиadiaзолила, оксадиазолила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ .

**[0618]** Вариант осуществления 69. Соединение по варианту осуществления 62 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой имидазолил (*например*, имидазол-2-ил) или пиразолил (*например*, пиразол-1-ил), замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ .

**[0619]** Вариант осуществления 70. Соединение по варианту осуществления 62 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой пиразолил (*например*, пиразол-1-ил) замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ .

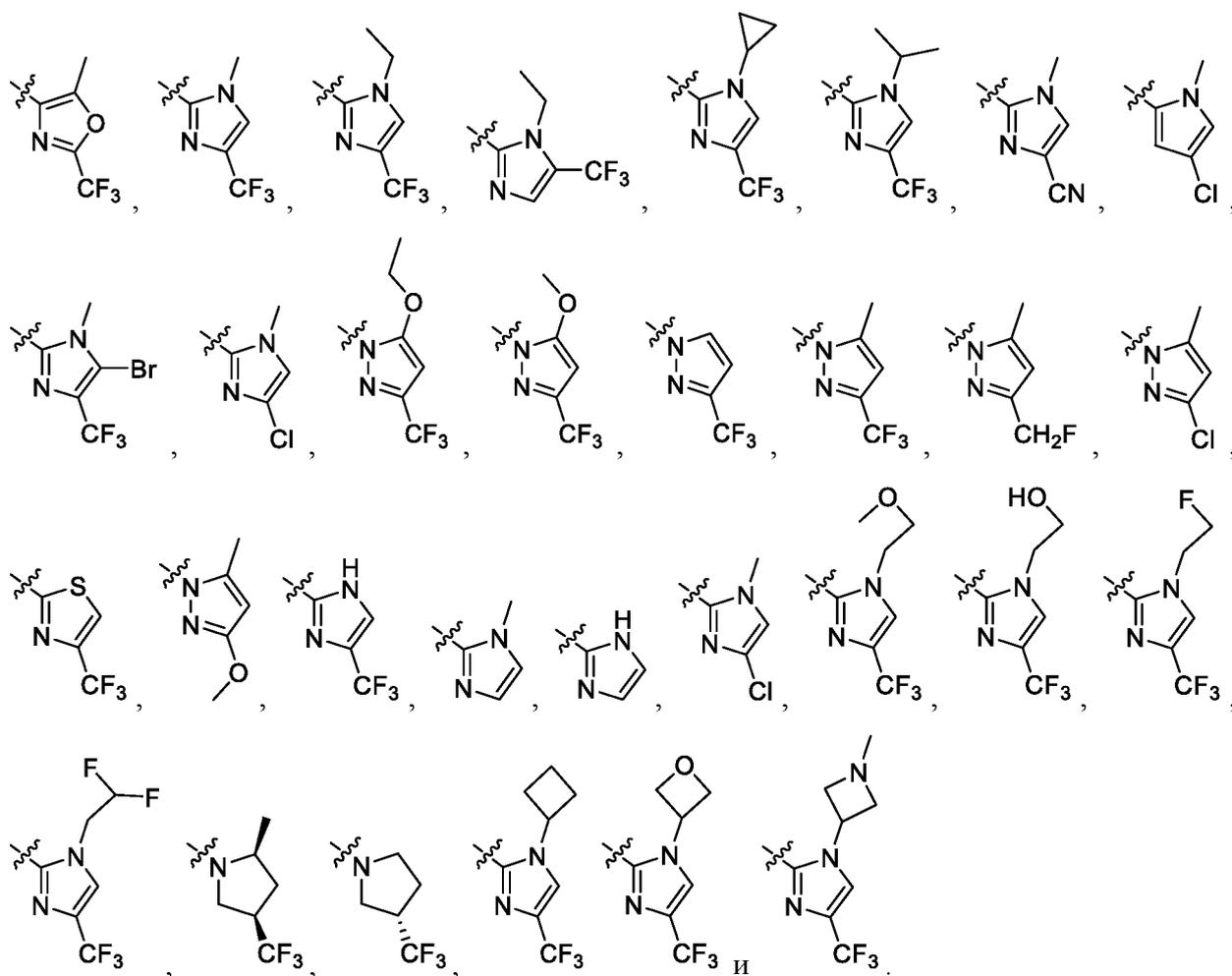
**[0620]** Вариант осуществления 71. Соединение по варианту осуществления 62 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой имидазолил (*например*, имидазол-2-ил), замещенный 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ .

**[0621]** Вариант осуществления 72. Соединение по любому из вариантов осуществления 62–71 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^5$  выбран из галогена (*например*, –F, –Cl, –Br), –CN, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила (*например*, –Me, –Et, –Pr, –<sup>iso</sup>Pr, –<sup>n</sup>Bu, –<sup>tert</sup>Bu), –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила (*например*, –CF<sub>3</sub>, –CHF<sub>2</sub>, –CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, –CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), –OC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила (*например*, –OMe, –OEt, –OPr, –O<sup>iso</sup>Pr, –O<sup>n</sup>Bu, –O<sup>tert</sup>Bu), –C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил) и 3-10 членного гетероциклила (*например*, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил), причем каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1 или 2 примерами –Me, –OMe, –OH, –CN, галогена (*например*, –F, –Cl).

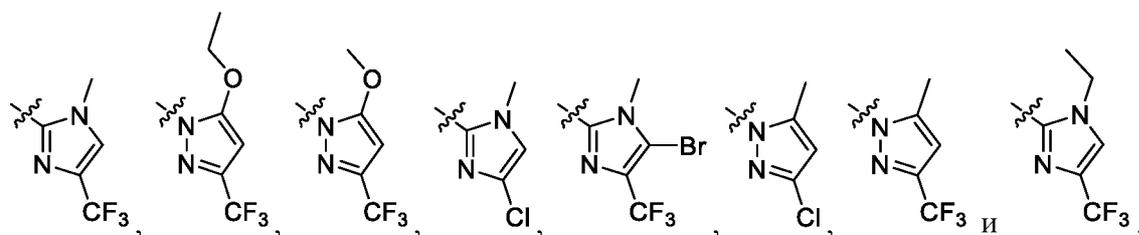
**[0622]** Вариант осуществления 73. Соединение по любому из вариантов осуществления 62–71 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер

или таутомер, где R<sup>5</sup> выбран из –CN, –F, –Cl, –Br, –Me, –Et, –<sup>i</sup>Pr, –CF<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, –CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, –OMe, –OEt, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, циклопропила, оксетанила и азетидинила (*например*, N-метил-азетидин-3-ил).

**[0623]** Вариант осуществления 74. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–73 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> выбран из:



**[0624]** Вариант осуществления 75. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–73 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> выбран из:



**[0625]** Вариант осуществления 76. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–75 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>2</sup> выбран из –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила (*например*, –Me, –Et, –Pr, –<sup>iso</sup>Pr, –<sup>n</sup>Bu, –

*трет*Bu),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ),  $-C_1-C_6$  гетероалкила (*например*,  $-CH_2CH_2OMe$ ),  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил), причем каждый водород алкила, галогеналкила и гетероалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия.

**[0626]** Вариант осуществления 77. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–75 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  выбран из  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклобутила и  $-CH_2CH_2OMe$ .

**[0627]** Вариант осуществления 78. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–75 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил, причем один или более атомов водорода алкила заменены атомом дейтерия. (*например*,  $-CD_3$ ,  $-CD_2CD_3$ ).

**[0628]** Вариант осуществления 79. Соединение по варианту осуществления 78 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  представляет собой  $-CD_3$ .

**[0629]** Вариант осуществления 80. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–75 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  представляет собой  $-Me$ .

**[0630]** Вариант осуществления 81. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–80 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^6$  выбран из H,  $-D$ ,  $-CN$ , галогена (*например*,  $-F$ ,  $-Cl$ ),  $-C_1-C_6$  алкила (*например*,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{трет}Bu$ ),  $-C_1-C_6$  галогеналкила (*например*,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ),  $-C_1-C_6$  алкинила (*например*,  $-C\equiv CH$ ,  $-CC-CH_3$ ,  $-CC$ -циклопропил),  $-C_6-C_{10}$  арила (*например*, фенил, замещенный 0-1 примерами  $C_1-C_6$  алкила),  $-C(=O)N(R^{a6})_2$  (*например*,  $-C(=O)NMe_2$ ,  $-C(=O)NHMe$ ,  $-C(=O)NH_2$ ),  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил), 6-10 членного гетероарила (*например*, пиридинил),  $-N(R^{a6})_2$ , (*например*,  $-NH_2$ ,  $-NMe_2$ ,  $-NHMe$ ),  $-OH$  и  $-O(C_1-C_6$  алкила) (*например*,  $-OMe$ ).

**[0631]** Вариант осуществления 82. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–80 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^6$  выбран из H,  $-D$ ,  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-^{iso}Pr$ ,  $-^nBu$ ,  $-^{трет}Bu$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ , фенила (*например*, 2- $^{iso}Pr$ -фенил),  $-$ пиридинила (*например*, 2-пиридинил),  $-CC-CH_3$ ,  $-CC$ -циклопропила,  $-C(=O)NMe_2$ ,  $-C(=O)NHMe$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NMe_2$ ,  $-NHMe$ ,  $-OH$  и  $-OMe$ .

**[0632]** Вариант осуществления 83. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–

80 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>6</sup> выбран из H, -Cl, -Me и -CF<sub>3</sub>.

**[0633]** Вариант осуществления 84. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–80 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>6</sup> представляет собой H.

**[0634]** Вариант осуществления 85. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–84 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где соединение выбрано из соединений таблицы 1.

**[0635]** Вариант осуществления 86. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0636]** Вариант осуществления 87. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 86, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.

**[0637]** Вариант осуществления 88. Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с ингибированием USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0638]** Вариант осуществления 89. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (*например*, терапевтически эффективного количества) соединения по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0639]** Вариант осуществления 90. Способ ингибирования USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0640]** Вариант осуществления 91. Способ лечения или профилактики рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0641]** Вариант осуществления 92. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества

(например, терапевтически эффективное количество) соединения по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0642]** Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 91 или 92, отличающийся тем, что рак представляет собой дедифференцированный рак, обусловленный ID.

**[0643]** Вариант осуществления 94. Способ по любому из вариантов осуществления 91–93, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, чувствительный к ингибированию USP1.

**[0644]** Вариант осуществления 95. Способ по любому из вариантов осуществления 91–94, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, чувствительный к ингибированию USP1 из-за дисфункционального пути репарации ДНК.

**[0645]** Вариант осуществления 96. Способ по любому из вариантов осуществления 91–95, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией в гене HRR (репарация гомологичной рекомбинации).

**[0646]** Вариант осуществления 97. Способ по любому из вариантов осуществления 91–96, отличающийся тем, что рак представляет собой мутантный рак по гену HRR (репарация гомологичной рекомбинации), выбранный из группы, состоящей из ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L мутантного рака.

**[0647]** Вариант осуществления 98. Способ по любому из вариантов осуществления 91–97, отличающийся тем, что рак характеризуется повышенными уровнями транслезионного синтеза (например, рак, характеризующийся повышенными уровнями RAD18 и/или UBE2K, рак, характеризующийся повышенным моноубиквитинированием PCNA).

**[0648]** Вариант осуществления 99. Способ по любому из вариантов осуществления 91–98, отличающийся тем, что рак характеризуется дефицитом гомологичной рекомбинации (например, положительный показатель дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)).

**[0649]** Вариант осуществления 100. Способ по любому из вариантов осуществления 91–99, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и/или BRCA2.

**[0650]** Вариант осуществления 101. Способ по любому из вариантов осуществления 91–100, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1 и/или BRCA2.

**[0651]** Вариант осуществления 102. Способ по любому из вариантов осуществления 91–101, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией ATM.

- [0652]** Вариант осуществления 103. Способ по любому из вариантов осуществления 91–102, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией BARD1.
- [0653]** Вариант осуществления 104. Способ по любому из вариантов осуществления 91–103, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией BRIP1.
- [0654]** Вариант осуществления 105. Способ по любому из вариантов осуществления 91–104, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией CDK12.
- [0655]** Вариант осуществления 106. Способ по любому из вариантов осуществления 91–105, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией CHEK1.
- [0656]** Вариант осуществления 107. Способ по любому из вариантов осуществления 91–106, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией CHEK2.
- [0657]** Вариант осуществления 108. Способ по любому из вариантов осуществления 91–107, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией FANCL.
- [0658]** Вариант осуществления 109. Способ по любому из вариантов осуществления 91–108, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией PALB2.
- [0659]** Вариант осуществления 110. Способ по любому из вариантов осуществления 91–109, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией PPP2R2A.
- [0660]** Вариант осуществления 111. Способ по любому из вариантов осуществления 91–110, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD51B.
- [0661]** Вариант осуществления 112. Способ по любому из вариантов осуществления 91–111, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD51C.
- [0662]** Вариант осуществления 113. Способ по любому из вариантов осуществления 91–112, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD51D.
- [0663]** Вариант осуществления 114. Способ по любому из вариантов осуществления 91–113, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD54L.
- [0664]** Вариант осуществления 115. Способ по любому из вариантов осуществления 91–114, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP.
- [0665]** Вариант осуществления 116. Способ согласно любому из вариантов осуществления 91–115, отличающийся тем, что рак выбран из аденокарциномы, связанной со СПИДом лимфомы, связанных со СПИДом злокачественных образований, рака анального канала, астроцитомы мозжечка, рака внепеченочного желчного протока, рака мочевого пузыря, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы, глиомы ствола головного мозга, эпендимомы, глиомы зрительного тракта и глиомы гипоталамуса, рака молочной железы, аденом/карциноидов бронхов, карциноидных опухолей, карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта,

карциномы коры надпочечников, карциномы островковых клеток, первичной лимфомы центральной нервной системы, астроцитомы мозжечка, рака шейки матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ, рака толстой кишки, колоректального рака, Т-клеточной лимфомы кожи, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, семейства опухолей/саркомы Юинга, внечерепных эмбрионально-клеточных опухолей, внегонадных эмбрионально-клеточных опухолей, рака внепеченочного желчного протока, раковых заболеваний глаз, включая интраокулярную меланому и ретинобластому, рака желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, эмбрионально-клеточной опухоли яичника, гестационной трофобластной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, болезни Ходжкина, гипофарингиального рака, глиомы гипоталамуса и зрительных путей, внутриглазной меланомы, саркомы Капоши, рака гортани, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака печени, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, медуллобластомы, меланомы, внутриглазной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, метастатического плоскоклеточного рака шеи с неидентифицированной первичной опухолью, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/плазмноклеточной опухоли, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелогенного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миелопролиферативных нарушений, рака носовой полости и придаточных пазух носа, рака носоглотки, нейробластомы, рака ротовой полости, рака ротовой полости и губы, рака ротоглотки, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичника, пограничной опухоли яичника, рака поджелудочной железы, рака придаточных пазух носа и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевроролечной бластомы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечно-клеточного рака, рака переходных клеток (например, почечной лоханки и мочеточников), ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, саркомы мягких тканей, синдрома Сезари, рака кожи, рака тонкого кишечника, рака желудка, супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли и опухоли шишковидного тела, кожной Т-клеточной лимфомы, рака яичка, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, гестационной трофобластической опухоли, рака уретры, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и опухоли Вильмса.

**[0666]** Вариант осуществления 117.

Способ по любому из вариантов осуществления

91-116, отличающийся тем, что рак может представлять собой любой рак в любом органе, например, рак выбран из группы, состоящей из глиомы, карциномы щитовидной железы, карциномы молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы, карциномы желудка, карциномы толстой кишки, стромальной карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы поджелудочной железы, карциномы желчных протоков, карциномы ЦНС, карциномы яичников, карциномы эндометрия, карциномы простаты, карциномы почек, анапластической крупноклеточной лимфомы, лейкемии и множественной миеломы и их комбинации.

**[0667]** Вариант осуществления 118. Способ по любому из вариантов осуществления 91-116, отличающийся тем, что рак выбран из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака надпочечников, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака шейки матки, ротоглотки, плового члена, анального канала, щитовидной железы или вагины, связанного с вирусом папилломы человека, или носоглоточной карциномы, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака простаты, рака яичников, рака поджелудочной железы, лимфомы Ходжкина и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, связанных с вирусом Эпштейна-Барр.

**[0668]** Вариант осуществления 119. Способ по любому из вариантов осуществления 91-116, отличающийся тем, что рак выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативного рака молочной железы (TNBC)), рака яичников (*например*, резистентного к платине рака яичников, рефрактерного к платине рака яичников), рака поджелудочной железы, рака простаты и рака легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

**[0669]** Вариант осуществления 120. Способ по любому из вариантов осуществления 91-116, отличающийся тем, что рак выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативного рака молочной железы (TNBC)), рака яичников (*например*, резистентного к платине рака яичников, рефрактерного к платине рака яичников), рака простаты и рака легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

**[0670]** Вариант осуществления 121. Способ по любому из пп. 91-116, отличающийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы.

**[0671]** Вариант осуществления 122. Способ по любому из вариантов осуществления 91-116, отличающийся тем, что рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

**[0672]** Вариант осуществления 123. Способ по любому из пп. 91-116, отличающийся тем, что рак представляет собой рак яичников.

**[0673]** Вариант осуществления 124. Способ по варианту осуществления 123,

отличающийся тем, что рак представляет собой резистентный к платине рак яичников.

**[0674]** Вариант осуществления 125. Способ по варианту осуществления 123, отличающийся тем, что рак представляет собой рефрактерный к платине рак яичников.

**[0675]** Вариант осуществления 126. Способ по любому из пп. 91–116, отличающийся тем, что рак представляет собой рак простаты.

**[0676]** Вариант осуществления 127. Способ по любому из пп. 91–116, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого.

**[0677]** Вариант осуществления 128. Способ по любому из вариантов осуществления 91–116, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

**[0678]** Вариант осуществления 129. Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества соединения формулы по любому из вариантов осуществления 1–88, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0679]** Вариант осуществления 130. Способ по варианту осуществления 129, отличающийся тем, что заболевание представляет собой рак.

**[0680]** Вариант осуществления 131. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества (*например*, терапевтически эффективное количество) соединения по любому из вариантов осуществления 1–88, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0681]** Вариант осуществления 132. Способ ингибирования, модуляции или снижения активности восстановления ДНК, осуществляемый USP1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

**[0682]** Вариант осуществления 133. Соединение по любому из вариантов осуществления 1–88 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с ингибированием USP1, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения.

**[0683]** Вариант осуществления 134. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием USP1, включающее введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (*например*, терапевтически эффективное количество) соединения.

**[0684]** Вариант осуществления 135. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в способе ингибирования USP1, отличающееся тем, что включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения.

**[0685]** Вариант осуществления 136. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в способе лечения или профилактики рака у пациента, нуждающегося в этом, включающее введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения.

**[0686]** Вариант осуществления 137. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в способе лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающее введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (*например*, терапевтически эффективное количество) соединения.

**[0687]** Вариант осуществления 138. Применение по способу варианта осуществления 136 или 137, отличающееся тем, что рак представляет собой дедифференцированный рак, обусловленный ID.

**[0688]** Вариант осуществления 139. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–138, отличающееся тем, что рак представляет собой рак, чувствительный к ингибированию USP1.

**[0689]** Вариант осуществления 140. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–139, отличающееся тем, что рак представляет собой рак, чувствительный к ингибированию USP1 из-за дисфункционального пути репарации ДНК.

**[0690]** Вариант осуществления 141. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–140, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией в гене HRR (репарация гомологичной рекомбинации).

**[0691]** Вариант осуществления 142. Применение соединения по любому из вариантов

осуществления 136-141, отличающееся тем, что рак представляет собой мутантный рак по гену HRR (репарация гомологичной рекомбинации), выбранный из группы, состоящей из ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L мутантного рака.

**[0692]** Вариант осуществления 143. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–142, отличающееся тем, что рак характеризуется повышенными уровнями транслезионного синтеза (*например*, рак, характеризующийся повышенными уровнями RAD18 и/или UBE2K, рак, характеризующийся повышенным моноубиквитинированием PCNA).

**[0693]** Вариант осуществления 144. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–143, отличающееся тем, что рак характеризуется дефицитом гомологичной рекомбинации (*например*, положительный показатель дефицита гомологичной рекомбинации (HRD)).

**[0694]** Вариант осуществления 145. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–144, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и/или BRCA2.

**[0695]** Вариант осуществления 146. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–145, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1 и/или BRCA2.

**[0696]** Вариант осуществления 147. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–146, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией ATM.

**[0697]** Вариант осуществления 148. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–147, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией BARD1.

**[0698]** Вариант осуществления 149. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–148, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией BRIP1.

**[0699]** Вариант осуществления 150. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–149, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией CDK12.

**[0700]** Вариант осуществления 151. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–150, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией CHEK1.

**[0701]** Вариант осуществления 152. Применение соединения по любому из вариантов

осуществления 136–151, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией CHEK2.

**[0702]** Вариант осуществления 153. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–152, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией FANCL.

**[0703]** Вариант осуществления 154. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–153, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией PALB2.

**[0704]** Вариант осуществления 155. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–154, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией PPP2R2A.

**[0705]** Вариант осуществления 156. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–155, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD51B.

**[0706]** Вариант осуществления 157. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–156, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD51C.

**[0707]** Вариант осуществления 158. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–157, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD51D.

**[0708]** Вариант осуществления 159. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–158, отличающееся тем, что рак представляет собой рак с мутацией RAD54L.

**[0709]** Вариант осуществления 160. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–159, отличающееся тем, что рак представляет собой рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP.

**[0710]** Вариант осуществления 161. Применение соединения или композиции по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак выбран из аденокарциномы, связанной со СПИДом лимфомы, связанных со СПИДом злокачественных образований, рака анального канала, астроцитомы мозжечка, рака внепеченочного желчного протока, рака мочевого пузыря, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы, глиомы ствола головного мозга, эпендимомы, глиомы зрительного тракта и глиомы гипоталамуса, рака молочной железы, аденом/карциноидов бронхов, карциноидных опухолей, карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта, карциномы коры надпочечников, карциномы островковых клеток, первичной лимфомы

центральной нервной системы, астроцитомы мозжечка, рака шейки матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ, рака толстой кишки, колоректального рака, Т-клеточной лимфомы кожи, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, семейства опухолей/саркомы Юинга, внечерепных эмбрионально-клеточных опухолей, внегонадных эмбрионально-клеточных опухолей, рака внепеченочного желчного протока, раковых заболеваний глаз, включая интраокулярную меланому и ретинобластому, рака желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, эмбрионально-клеточной опухоли яичника, гестационной трофобластной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, болезни Ходжкина, гипофарингиального рака, глиомы гипоталамуса и зрительных путей, внутриглазной меланомы, саркомы Капоши, рака гортани, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака печени, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, медуллобластомы, меланомы, внутриглазной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, метастатического плоскоклеточного рака шеи с неидентифицированной первичной опухолью, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/плазмноклеточной опухоли, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелогенного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миелопролиферативных нарушений, рака носовой полости и придаточных пазух носа, рака носоглотки, нейробластомы, рака ротовой полости, рака ротовой полости и губы, рака ротоглотки, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичника, пограничной опухоли яичника, рака поджелудочной железы, рака придаточных пазух носа и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевроролечной бластомы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечно-клеточного рака, рака переходных клеток (*например*, почечная лоханка и мочеточник), ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, саркомы мягких тканей, синдрома Сезари, рака кожи, рака тонкого кишечника, рака желудка, супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли и опухоли шишковидного тела, кожной Т-клеточной лимфомы, рака яичка, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, гестационной трофобластической опухоли, рака уретры, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и опухоли Вильмса.

[0711] Вариант осуществления 162. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136-160, отличающееся тем, что рак может представлять собой любой рак в

любом органе, например, рак выбран из группы, состоящей из глиомы, карциномы щитовидной железы, карциномы молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы, карциномы желудка, карциномы толстой кишки, стромальной карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы поджелудочной железы, карциномы желчных протоков, карциномы ЦНС, карциномы яичников, карциномы эндометрия, карциномы простаты, карциномы почек, анапластической крупноклеточной лимфомы, лейкемии и множественной миеломы и их комбинации.

**[0712]** Вариант осуществления 163. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136-160, отличающееся тем, что рак выбран из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака надпочечников, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака шейки матки, ротоглотки, плового члена, анального канала, щитовидной железы или вагины, связанного с вирусом папилломы человека, или носоглоточной карциномы, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака простаты, рака яичников, рака поджелудочной железы, лимфомы Ходжкина и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, связанных с вирусом Эпштейна-Барр.

**[0713]** Вариант осуществления 164. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рака яичников (*например*, резистентного к платине рака яичников, рефрактерного к платине рака яичников), рака поджелудочной железы, рака простаты и рака легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

**[0714]** Вариант осуществления 165. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак выбран из рака молочной железы (*например*, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рака яичников (*например*, резистентного к платине рака яичников, рефрактерного к платине рака яичников), рака простаты и рака легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

**[0715]** Вариант осуществления 166. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак представляет собой рак молочной железы.

**[0716]** Вариант осуществления 167. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

**[0717]** Вариант осуществления 168. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак представляет собой рак яичников.

- [0718] Вариант осуществления 169. Применение по варианту осуществления 168, отличающееся тем, что рак представляет собой резистентный к платине рак яичников.
- [0719] Вариант осуществления 170. Применение по варианту осуществления 168, отличающееся тем, что рак представляет собой рефрактерный к платине рак яичников.
- [0720] Вариант осуществления 171. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак представляет собой рак простаты.
- [0721] Вариант осуществления 172. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак представляет собой рак легкого.
- [0722] Вариант осуществления 173. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 136–160, отличающееся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).
- [0723] Вариант осуществления 174. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в способе лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК, включающее введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества соединения.
- [0724] Вариант осуществления 175. Применение соединения по варианту осуществления 174, отличающееся тем, что заболевание представляет собой рак.
- [0725] Вариант осуществления 176. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с повреждением ДНК, включающее введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с повреждением ДНК, эффективного количества (*например*, терапевтически эффективное количество) соединения.
- [0726] Вариант осуществления 177. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в способе ингибирования, модулирования или снижения репарационной активности ДНК, осуществляемой USP1, включающее введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения.

### Примеры

[0727] Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Примеры синтеза и биологические примеры, описанные в данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и

способов, предложенных в данном документе, и никоим образом не должны трактоваться как ограничивающие их объем. В приведенных ниже синтетических примерах описания экспериментальных методик в последовательности реакций перечислены в числовом порядке.

### *Сокращения*

#### *Общие*

ADDP 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин

безв. безводный

водн. водный

насыщ. насыщенный

мин минута(ы)

ч час(ы)

мл миллилитр

ммоль ммоль(и)

моль моль(и)

МС масс-спектрометрия

ЯМР ядерный магнитный резонанс

ТСХ тонкослойная хроматография

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

Me метил

*i*-Pr изопропил

Bu бутил

*t*-Bu *трет*-бутил

<sup>трет</sup>BuXPhos 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Ph фенил

Et этил

Bz бензоил

TBS *трет*-бутилдиметилсилил

TMS триметилсилил

Ts *p*-толуолсульфонил

RuPhos 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил

#### *Спектр*

Гц герц

$\delta$  химический сдвиг

J константа спин-спинового взаимодействия

с	синглет
д	дублет
т	триплет
к	квартет
септ	септет
м	мультиплет
шир.	широкий
кд	квартет дублетов
дквинтдублет	квинтетов
дд	дублет дублетов
дт	дублет триплетов

*Растворители и реагенты*

DAST	трифторид диэтиламиносеры
CHCl <sub>3</sub>	хлороформ
ДХМ	дихлорметан
ДМФА	диметилформаид
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOH	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
MeOH	метиловый спирт
MeCN	ацетонитрил
PE	петролейный эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
DMCO	диметилсульфоксид
<i>трет</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
9-BBN	9-борабицикло[3.3.1]нонан
AcOH	уксусная кислота
МК	муравьиная кислота
HCl	соляная кислота
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
KOH	гидроксид калия
NaOH	гидроксид натрия
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	карбонат цезия
ТФУ	трифторуксусная кислота
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	сульфат натрия
$\text{NaBH}_4$	боргидрид натрия
$\text{NaHCO}_3$	гидрокарбонат натрия
LiHMDS	гексаметилдисилиламид лития
$\text{NaBH}_4$	боргидрид натрия
$\text{Et}_3\text{N}$	триэтиламин
Py	пиридин
PCC	хлорохромат пиридиния
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
PEP	Фосфо(енол)пировиноградная кислота
LDH	лактатдегидрогеназа
DTT	DL-дитиотреитол
BSA	Бычий сывороточный альбумин
NADH	$\beta$ -Никотинамидадениндинуклеотид, восстановленный
$\text{Pd}(\text{трет-Бу}_3\text{P})_2$	бис(три- <i>трет</i> -бутилфосфин)палладий(0)
AcCl	ацетилхлорид
<i>изо</i> -PrMgCl	изопропилмагнийхлорид
TBSCl	<i>трет</i> -Бутил(хлор)диметилсилан
( <i>изо</i> -PrO) $_4$ Ti	тетраизопропоксид титана
BHT	2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилфеноксид
BzCl	бензоилхлорид
CsF	фторид цезия
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DMP	периодинан Десса–Мартина
EtMgBr	этилмагнийбромид
EtOAc	этилацетат
TEA	триэтиламин
AlaOH	аланин
TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилан

TMS	триметилсилил
TMSCF <sub>3</sub>	(Трифторметил)триметилсилан
Bu	бутил
Ti(O <sup>430</sup> Pr) <sub>4</sub>	тетраизопропокститан
ЛАГ	литийалюминийгидрид
ЛДА	диизопропиламид лития
LiOH.H <sub>2</sub> O	гидраты гидроксида лития
MAD	метил-алюминий бис(2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилфеноксид)
NBS	N-бромсукцинимид
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	тиосульфат натрия
Пет. Эфирпетролейный	петролейный эфир
MeCN	ацетонитрил
Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
MTBE	метил <i>трет</i> -бутиловый эфир
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат

*Общие экспериментальные методики:*

**[0728]** В следующих примерах химические реагенты были приобретены из коммерческих источников (таких как Alfa, Acros, Enamine, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company) и использовали без дополнительной очистки.

*Материалы и способы*

**[0729]** Предлагаемые в данном документе соединения могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Понятно, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия процесса (т. е. температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворителей, давлений и т. д.), могут быть использованы и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области путем стандартной оптимизации.

**[0730]** Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области, обычные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы

и их введение и удаление описаны в Т. W Greene и P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и цитируемых там ссылок.

**[0731]** Предлагаемые в данном документе соединения могут быть выделены и очищены известными стандартными процедурами. Такие процедуры включают (но не ограничиваются ими) перекристаллизацию, колоночную хроматографию, ВЭЖХ или сверхкритическую жидкостную хроматографию (СФХ). На следующих схемах представлены подробные сведения о получении типичных пиразолов, перечисленных в данном документе. Предлагаемые в данном документе соединения могут быть получены из известных или коммерчески доступных исходных материалов и реагентов специалистом в области органического синтеза.

*Общий метод синтеза соединений, раскрытых в данном документе*

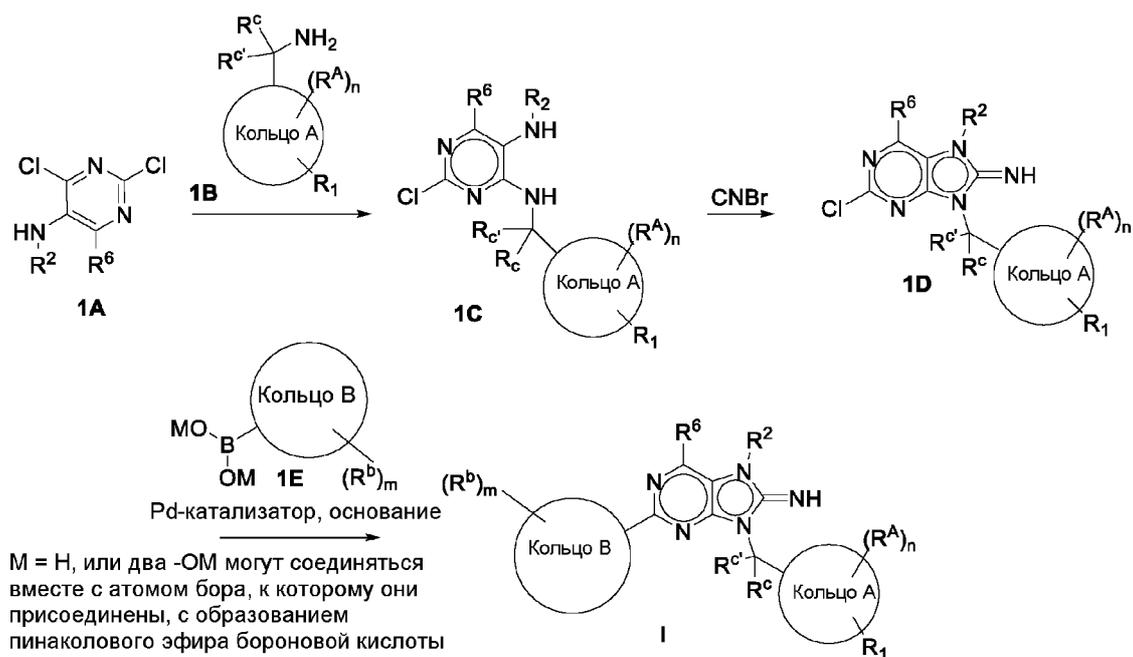
**[0732]** Соединения, раскрытые здесь, и промежуточные соединения, подходящие для синтеза данных соединений, могут быть получены различными способами и методиками, известными специалистам в данной области. Общие схемы синтеза и препаративные примеры, проиллюстрированные и описанные ниже, иллюстрируют типичные пути синтеза соединений, раскрытых в данном документе, и промежуточных продуктов этих соединений, но, как будет легко очевидно для среднего химика-органика, альтернативные пути также могут быть использованы для получения целых соединений или различных частей соединений. Используемые исходные материалы и реагенты доступны у коммерческих поставщиков или могут быть получены в соответствии с литературными методиками с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области.

**[0733]** В случае, если функциональные группы присутствуют в любом из строительных блоков или промежуточных продуктов, которые могут мешать реакциям, их соответствующим образом защищают во время реакции, чтобы избежать нежелательных побочных реакций, и снимают защиту в конце синтеза. Соответствующие защитные группы, которые можно использовать, подробно описаны в литературе, например, в Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Нью-Йорк (1981).

**[0734]** Соединения, раскрытые в данном документе, получают из коммерчески доступных исходных материалов с использованием технологий и способов, известных в области синтетической органической химии. Промежуточные и конечные соединения получают в соответствии с литературными методиками и/или как проиллюстрировано на общих схемах синтеза и как подробно описано в экспериментальной части ниже.

**[0735]** Общий путь получения соединений формулы (I), начиная с дихлорзамещенного пиримидина, проиллюстрирован на Схеме 1.

**Схема 1.**



[0736] Дихлорпиримидины (1A), несущие желаемые заместители  $R^6$  и  $NHR^2$ , обычно коммерчески доступны или их можно получить в соответствии с литературными методиками с использованием общих методов, хорошо известных в области синтетической органической химии. Дихлорзамещенное производное пиримидина (1A) вводят в реакцию с желаемым структурным блоком амина (1B) в присутствии основания, такого как третичный амин, такой как триэтиламин или аналогичный, в инертном растворителе, таком как ДМФ или ТГФ или тому подобное, с получением аминзамещенного производного пиримидина (1C). Реакцию обычно проводят при температуре от комнатной до около 80 - 120 °С. Обработка полученного аминзамещенного производного пиримидина бромистым цианом в растворителе, таком как этанол или аналогичный, затем приводит к получению бициклического производного гуанина (1D). Введение кольца В осуществляется, например, с помощью реакции, катализируемой палладием, например реакции Сузуки, с подходящей бороновой кислотой или ее сложноэфирным производным (1E) в присутствии основания, такого как карбонат, такого как карбонат натрия или цезия или аналогичного, обычно при повышенной температуре и дает соединение формулы (I). Нагрев в реакции с палладиевым катализатором осуществляют либо термическим нагревом, либо микроволновым облучением. Бороновые кислоты (1E) получают, например, из соответствующего бромида путем обработки основанием, таким как  $BuLi$  или ему подобным, с последующей реакцией с триизопропилборатом или тому подобным. Аминные строительные блоки (1B) для использования, как проиллюстрировано на Схеме 1, получают из коммерчески доступных исходных материалов в соответствии с литературными методиками или как описано в разделах «Общие схемы» и «Химические примеры и промежуточные соединения» ниже.

[0737] Дихлорпиримидины, подходящие для получения соединений, описанных в данном документе, обычно коммерчески доступны или, альтернативно, их можно получить в соответствии с литературными методиками с использованием стандартных методов, известных специалисту в области органического синтеза. Например, их можно получить из алкоксиамидина и  $\beta$ -кетоефира, как проиллюстрировано на Схеме 2.

Схема 2

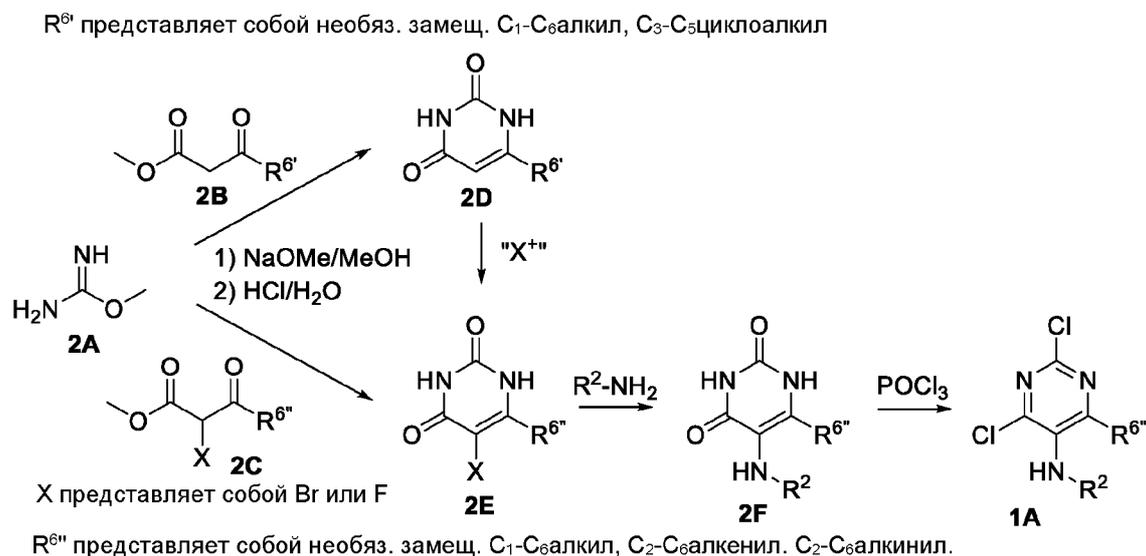
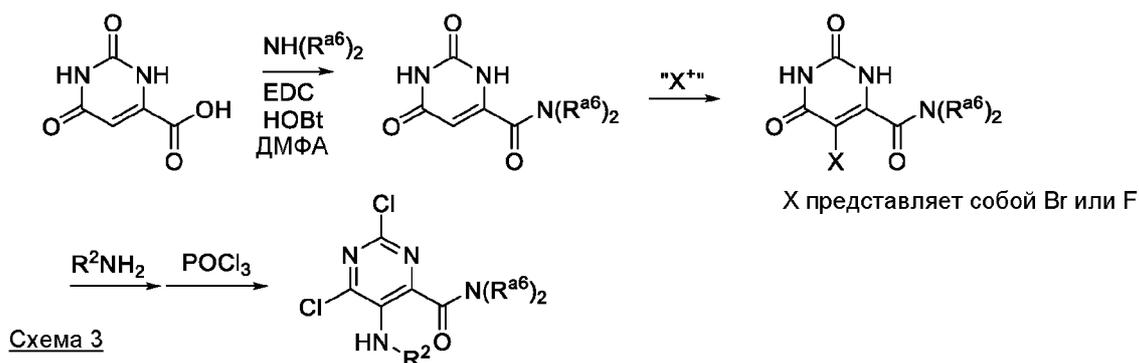


Схема 2

[0738] Конденсация метоксиамидина (2A) и  $\beta$ -кетоефира, несущего нужную группу  $R^6$  (2B) или  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -кетоефира (2C), и последующее замыкание кольца в основных условиях, таких как метанольный раствор метоксида натрия или его эквивалент, с последующим кислотным демутоксированием дает производное пиримидина (2D) и (2E), соответственно. Обработка соединений (2E) для электрофильного галогенирования например, путем обработки бромом в уксусной кислоте или электрофильным фторирующим агентом, таким как selectfluor или аналогичный, дает 5-галогензамещенное соединение (2E). Дихлорпиримидин (1A) затем получают путем реакции замещения желаемым алкиламином  $R^2NH_2$ , обычно при повышенной температуре, с последующим хлорированием, осуществляемым обработкой оксихлоридом фосфора в присутствии основания, такого как пиридин, триметиламин или подобное.

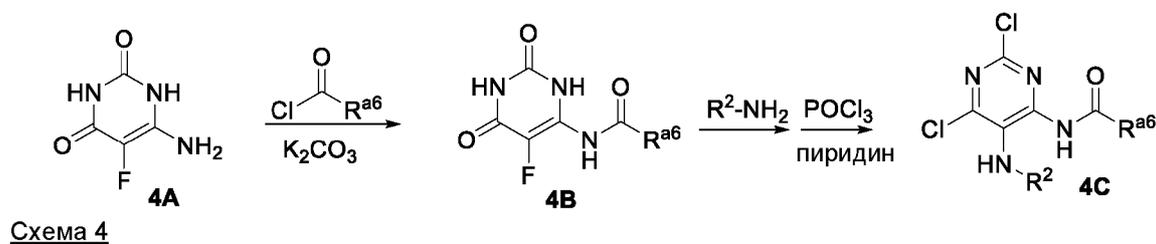
[0739] Производное пиримидина, подходящее для получения раскрытых в данном документе соединений, где  $R^6$  представляет собой  $C(=O)N(R^{a6})_2$ , может быть получено из соответствующей коммерчески доступной кислоты, как проиллюстрировано на Схеме 3.

Схема 3



[0740] Производное пириимидина, подходящее для получения раскрытых в данном соединении, где  $R^6$  представляет собой  $\text{NHC(=O)R}^6$ , может быть получено ацилированием коммерчески доступного амина, как указано на Схеме 4.

Схема 4



[0741] Ацилирование амина (4A) с использованием подходящего ацилирующего агента, такого как галогенангидрид  $\text{R}^{\text{a6}}\text{C(=O)X}$ , где X обычно представляет собой хлор, или ангидрид кислоты  $\text{R}^{\text{a6}}\text{OC(=O)OR}^{\text{a6}}$  в присутствии основания, такого как триметиламин, изопропилэтиламин, пиридин или карбонат или тому подобное, дает амин (4B). Последующая реакция с амином  $\text{R}^2\text{NH}_2$  с последующей обработкой оксихлоридом фосфора в присутствии такого основания, как пиридин или подобное, дает желаемый дихлорпириимидин (4C).

[0742] Производное пириимидина, подходящее для получения раскрытых в данном документе соединений, где  $R^6$  представляет собой CN, может быть получено из коммерчески доступной кислоты, как указано на Схеме 5.

Схема 5

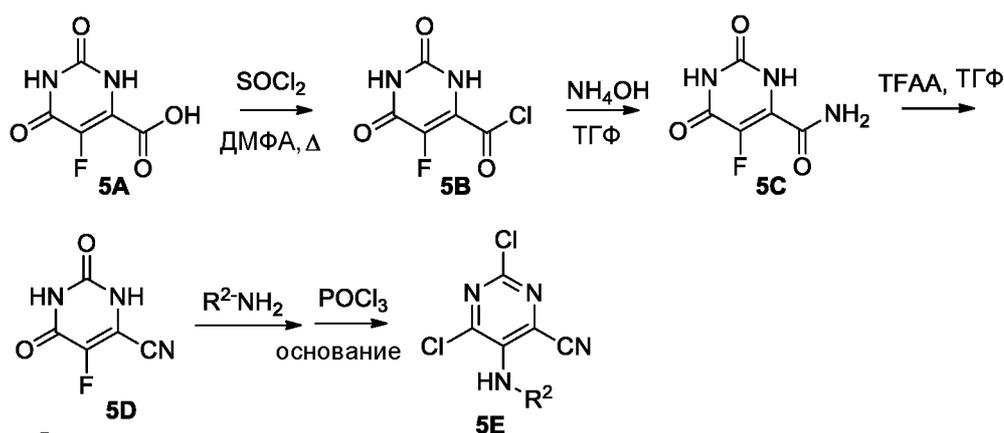


Схема 5

[0743] Превращение коммерчески доступной кислоты (5A) в соответствующий хлорангидрид (5B), осуществляемое, например, обработкой тионилхлоридом или любыми другими подходящими условиями с последующим аминированием, дает первичный амид (5C). Цианофункцию затем вводят путем обработки трифторуксусным ангидридом в ТГФ или аналогичном растворителе, таким образом обеспечивая цианозамещенное производное пириимидина (5D). Альтернативно, кислота (5A) может быть превращена в соответствующее цианопроизводное (5D), используя условия, соответствующие тем, которые описаны в *Open Journal of Med. Chem.*, 2014, 4, 39-60, т. е. путем превращения кислотного фрагмента в хлорацетиламинный фрагмент путем обработки хлорацетилхлоридом с последующей обработкой малононитрилом в присутствии сильного основания. Введение требуемого амина  $R_2NH_2$  с последующим превращением в дихлорпроизводное, как описано выше, дает требуемое цианозамещенное производное пириимидина (5E).

[0744] Производное пириимидина, подходящее для получения раскрытых в данном документе соединений, где  $R^6$  представляет собой  $N_3$ , может быть получено из коммерчески доступного амина, как указано на Схеме 6.

Схема 6

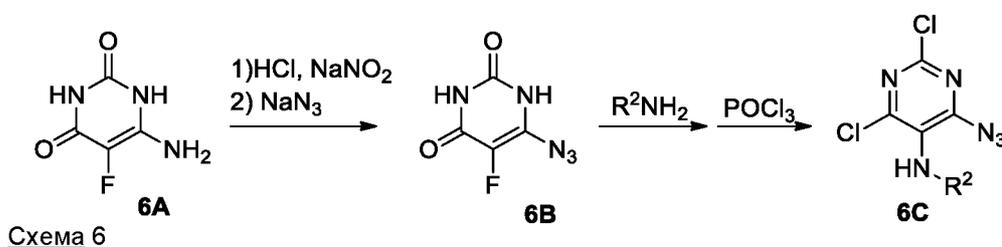


Схема 6

[0745] Диазотирование аминопириимидина (6A), осуществляемое нитритом натрия в кислых условиях, например, в присутствии HCl или ТФУ или т. п., с последующей реакцией с азидом натрия, дает азидзамещенное производное пириимидина (6B). Последующее

введение требуемого амина  $R^2NH_2$  с последующим превращением в дихлорпроизводное, как описано выше, дает требуемое аминозамещенное производное пириимидина (6C). Производное пириимидина, подходящее для получения соединений, раскрытых в данном документе, где  $R^6$  представляет собой  $N(R^{6a})_2$ , может быть получено из коммерчески доступного дихлорзамещенного производного пириимидина, как указано на Схеме 7.

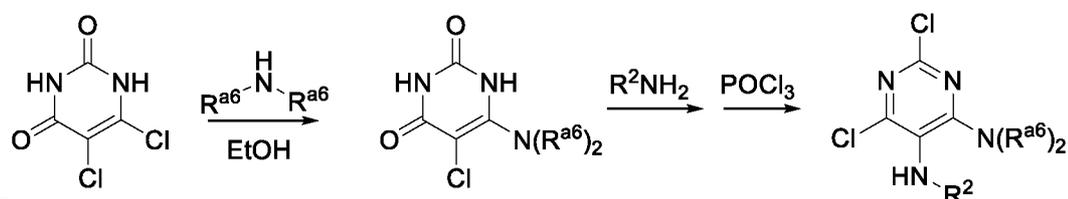
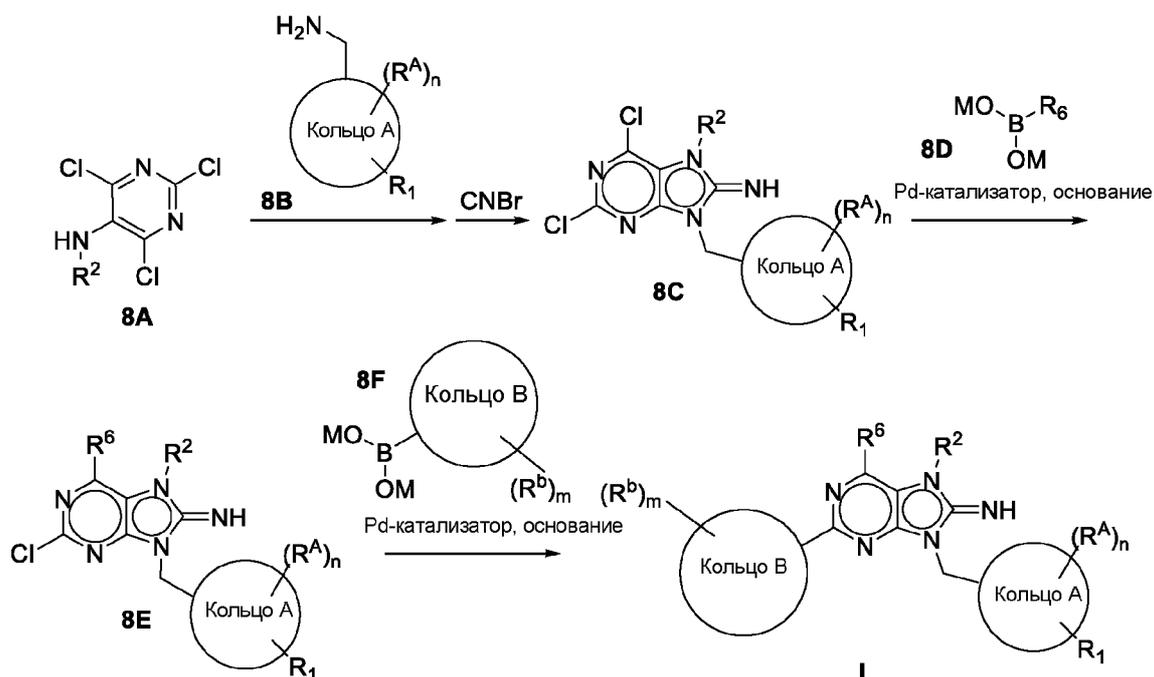


Схема 7

[0746] В альтернативном подходе к соединениям, раскрытым в данном документе, требуемый заместитель  $R^6$  вводят на более поздней стадии синтеза. В данном подходе в качестве исходного материала целесообразно использовать трихлорзамещенное производное пириимидина или его эквивалент. Данный путь проиллюстрирован на Схеме 8.

Схема 8



$M = H$ , или два  $-OM$  могут соединяться вместе с атомом бора, к которому они присоединены, с образованием пинаколатового эфира боронной кислоты

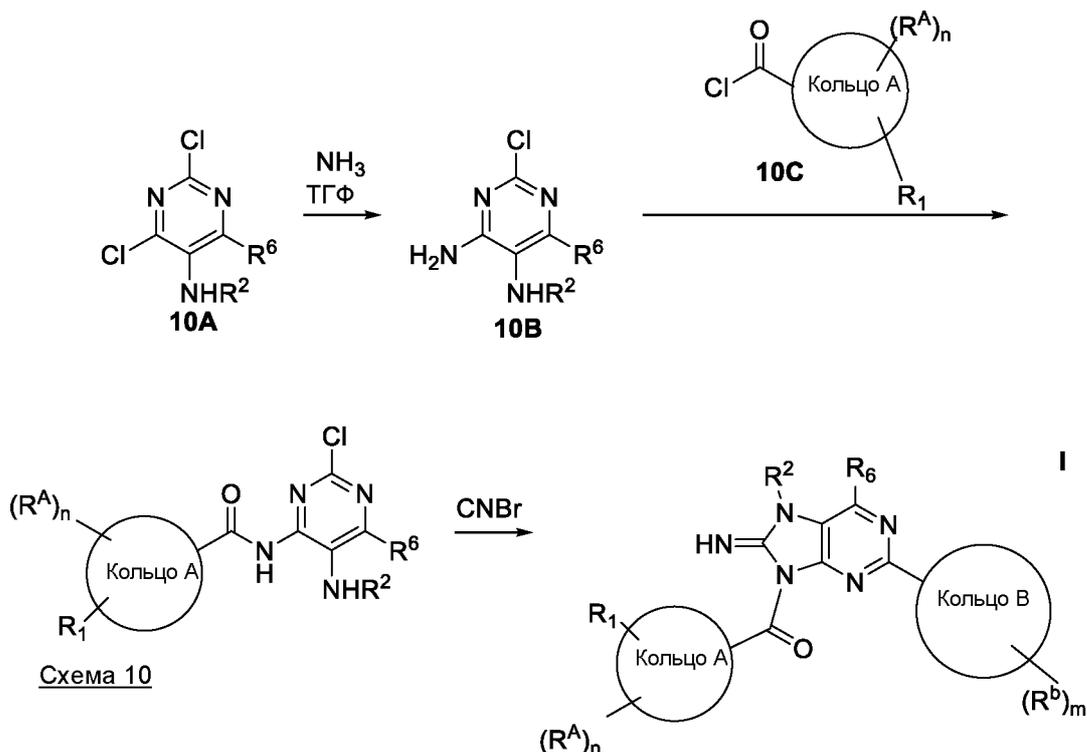
Схема 8

[0747] Реакция трихлорпириимидина (8A) с желаемым амином (8B) с последующим замыканием кольца, как описано на Схеме 1, дает дихлорзамещенный дицикл (8C). Заместитель  $R^6$  затем может быть введен посредством реакции, катализируемой палладием, такой как реакция Сузуки или аналогичная, т. е. реакцией с соответствующей бороновой

кислотой или сложным эфиром группы  $R^6$  (8D) в присутствии основания. Затем вводят заместитель в кольцо В, как описано на Схеме 1, получая таким образом соединение формулы (I).

[0748] Соединения, описанные в данном документе, где  $R^c$  и  $R^{c'}$  образуют  $C(=O)$ , могут быть получены как изображено на Схеме 10.

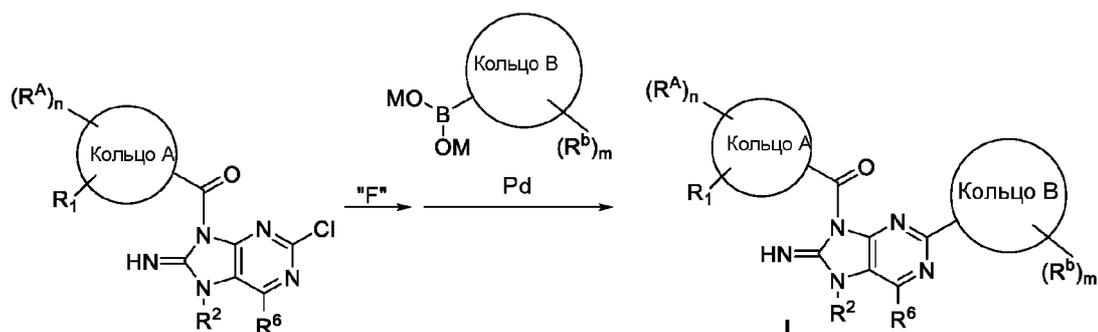
Схема 10



[0749] Обработка дихлорпиримидина (10A) аммиаком в растворителе, таком как ТГФ или аналогичном, дает соответствующий амин (10B). Полученный амин затем вводят в реакцию с галогенангидридом, обычно хлорангидридом, требуемого фрагмента кольца А- $R^1$  фрагмента (10C), что дает амид (10D). Замыкание кольца, осуществляемое реакцией с  $CNBr$  в этаноле или аналогичном веществе, дает соединение формулы I, где  $R^c$  и  $R^{c'}$  объединяются с образованием  $C(=O)$ .

[0750] В альтернативном подходе к соединениям, раскрытым в данном документе, где  $R^c$  и  $R^{c'}$  оба представляют собой  $-F$ , амид схемы 10 фторируют с использованием фторирующего агента, такого как DAST или подобного. Данный подход кратко изображен на Схеме 12.

Схема 12



M = H, или два -OH могут соединяться вместе с атомом бора, к которому они присоединены, с образованием пинаколя эфира борной кислоты

Схема 12

[0751] Аминогруппа в кольце А, используемая в приведенных выше схемах, где R<sup>1</sup> представляет собой азотсодержащий гетероцикл, а кольца связаны друг с другом через N-атом R<sup>1</sup>, может быть получена, как изображено на Схеме 13.

Схема 13

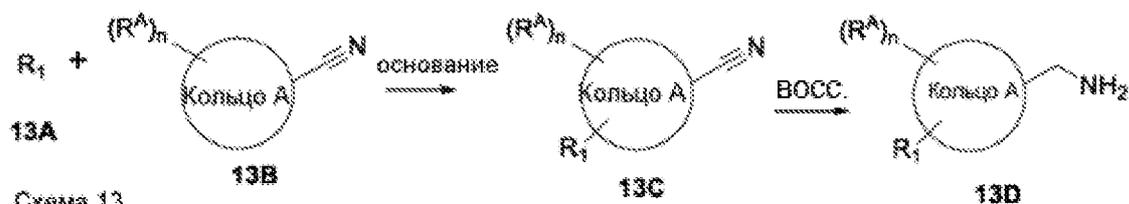


Схема 13

[0752] Реакция R<sup>1</sup> (13A) с фтор- и циано- или цианометилзамещенным производным кольца А (13B) в присутствии такого основания, как карбонат, с последующим восстановлением цианогруппы с использованием любого удобного метода восстановления, например обработки ЛАГ дает амин (13D).

[0753] Определенные соединения, описанные в данном документе, в которых кольцо В замещено амино- или алкокси-заместителями, могут быть получены, как проиллюстрированы на Схеме 14.

Схема 14

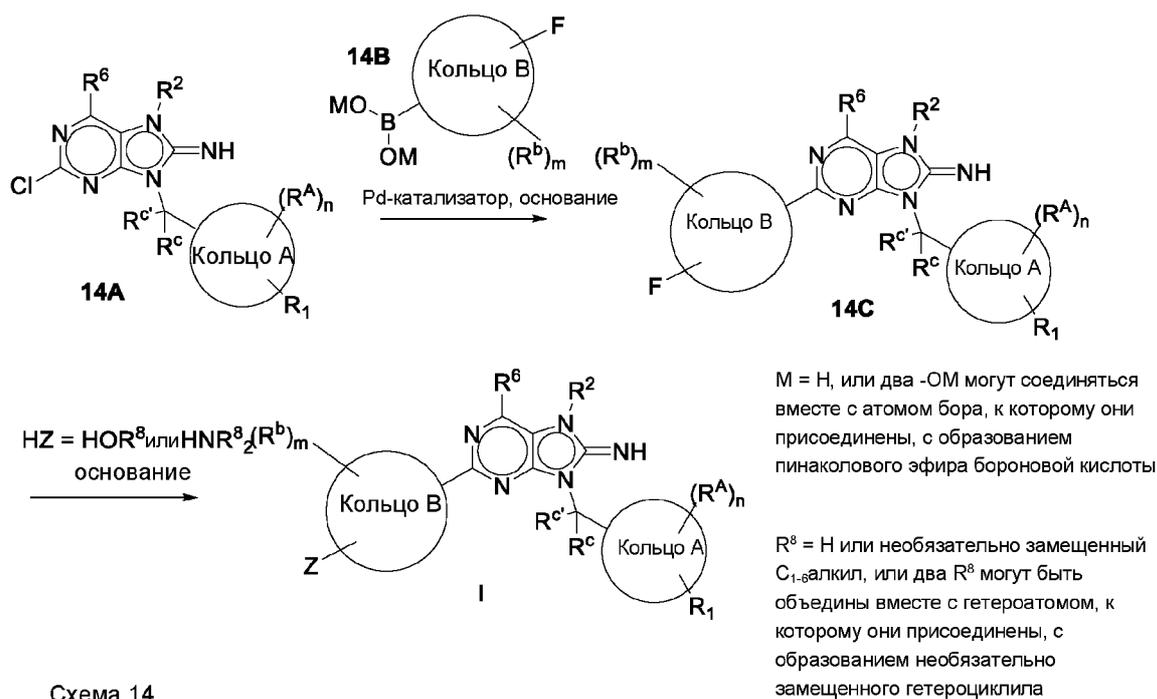


Схема 14

[0754] Реакция 14А и фторидзамещенного 14В с основанием и палладиевым катализатором (например, по реакции Сузуки) приводит к образованию продукта реакции сочетания 14С. Реакция фторидного фрагмента 14С со спиртом или амином, содержащими соответственно один или два примера  $R^8$  и основанием, приводит к образованию алкокси- или аминифункционированного продукта формулы (I).

[0755] Амин в кольце А, используемый в приведенных выше схемах, где кольцо А замещено алкил- и трифторзамещенной имидазогруппой, а кольца связаны друг с другом через имидазоуглерод, как проиллюстрировано ниже (Схема 15), может быть получен, как изображено в Схеме 15.

Схема 15

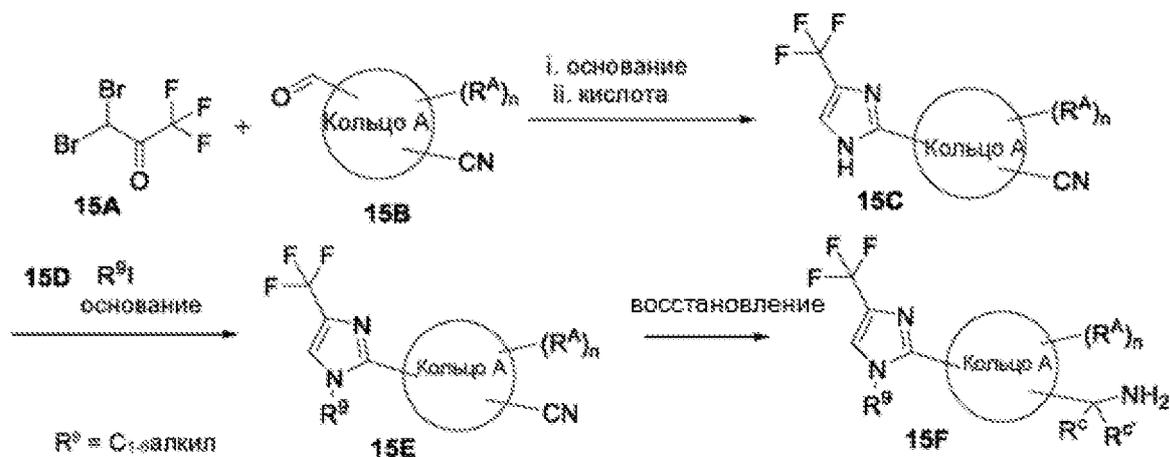


Схема 15

[0756] 15A (3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-он) и 15B вводят в реакцию с основанием, а затем кислотой с получением продукта 15C. Имидазо-заместитель алкилируется обработкой алкилиодидом (15D) и основанием с получением 15E, а цианогруппа 15E восстанавливается (например, обработкой литийалюминийгидридом) с получением аминпродукта 15F.

[0757] В альтернативном подходе к соединениям, раскрытым в данном документе, требуемый заместитель  $R^2$  вводят на более поздней стадии синтеза. Данный подход кратко изображен на Схеме 16.

Схема 16

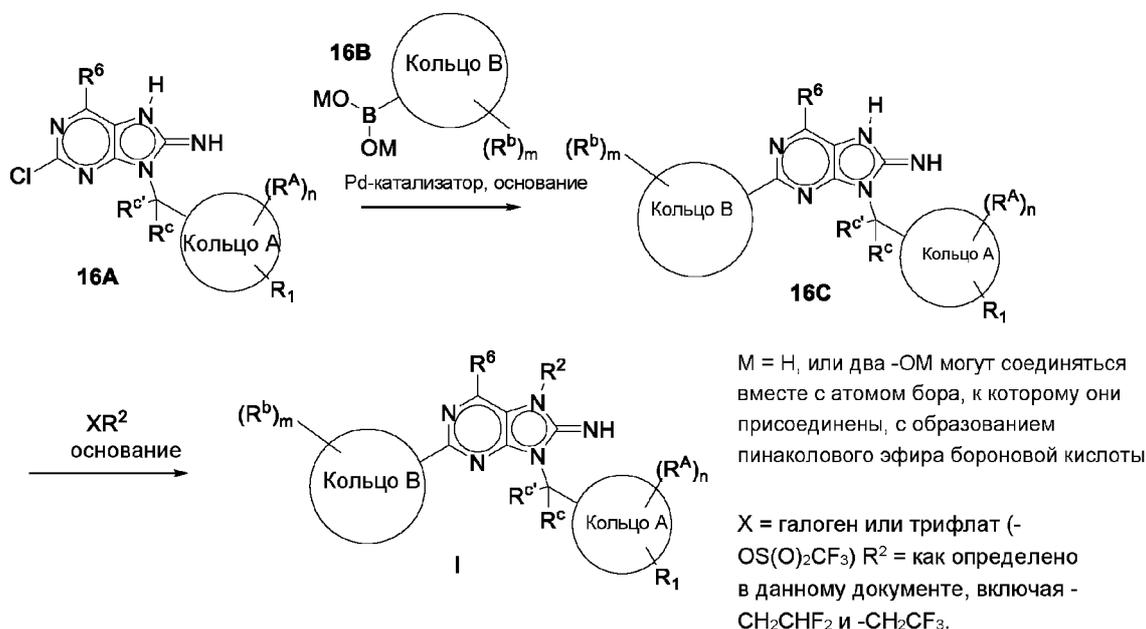


Схема 16

[0758] Реакция 16A и соответствующим образом замещенной боронной кислоты или сложноэфирного производного 16B с основанием и палладиевым катализатором (например, по реакции Сузуки) приводит к образованию продукта реакции сочетания 16C. Реакция 16C с функционализированным галогенидом или трифлатом  $R^2$  в присутствии основания приводит к образованию функционализированного продукта формулы (I).

[0759] В альтернативном подходе к соединениям, раскрытым в данном документе, требуемый заместитель  $R^2$  вводят на более поздней стадии синтеза. Данный подход кратко изображен на Схеме 17.

Схема 17

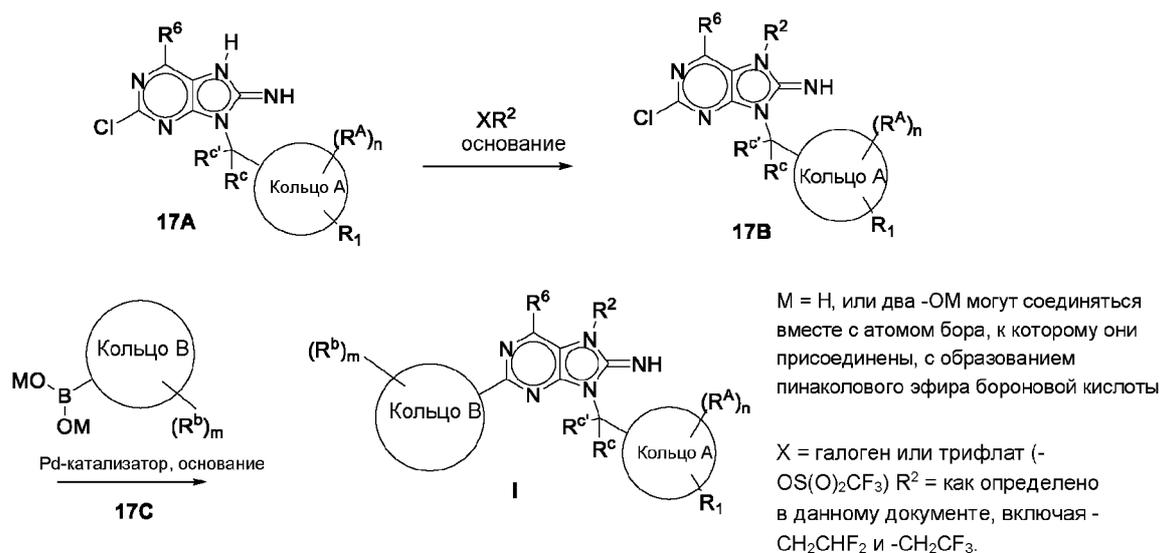


Схема 17

[0760] Реакция 17А и соответствующего галогенида или трифлата R<sup>2</sup> в присутствии основания приводит к 17В. Затем 17В вступает в реакцию с соответствующей замещенной бороновой кислотой или сложноэфирным производным 17С с основанием и палладиевым катализатором (например, по реакции Сузуки) и дает формулу (I).

#### Подробное описание вариантов осуществления

[0761] Поэтому различные варианты осуществления соединений и промежуточных соединений изобретения будут проиллюстрированы следующими примерами. Примеры предназначены только для дополнительной иллюстрации изобретения и никоим образом не ограничивают объем, раскрытый в данном документе.

#### Химические примеры и промежуточные соединения

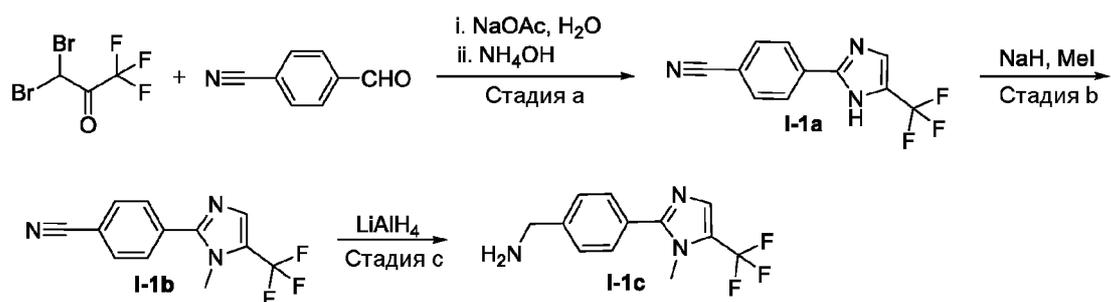
[0762] Как хорошо известно специалисту в данной области, реакции проводят в инертной атмосфере (включая, но не ограничиваясь ими, азот и аргон), где необходимо защитить компоненты реакции от воздуха или влаги. Температура указана в градусах Цельсия (°C). Проценты и соотношения раствора выражают соотношение объема к объему, если не указано иное. Реагенты, используемые в приведенных ниже примерах, могут быть получены из коммерческих источников или их можно получить из коммерчески доступных исходных материалов, как описано в данном документе, или способами, известными в данной области техники.

[0763] Соединения, раскрытые в данном документе, включая промежуточные соединения, получают, как описано в примерах и общих схемах в данном документе. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что аналогичные пути синтеза могут быть использованы с соответствующими модификациями для получения соединений, раскрытых в данном документе, как описано в данном документе. За ходом реакций, описанных здесь,

следали при необходимости с помощью, например, ЖХ, ГХ или ТСХ, и, как легко поймет специалист в данной области техники, время реакции и температуру можно соответствующим образом регулировать.

**[0764]** Названия соединений были созданы с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra, Cambridgesoft, версия 12.0.2 и/или Scilligence 6.5.1.

### Промежуточное соединение 1



*Стадия а) 4-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-1a)*

**[0765]** Смесь ацетата натрия (3,7 г, 44,9 ммоль) и 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (12 г, 44,03 ммоль) в воде (12 мл) нагревали при 100 °С в течение 45 мин, затем охлаждали до КТ. Смесь добавляли к раствору 4-формилбензонитрила (5,8 г, 44,23 ммоль) в MeOH (55 мл) с последующим добавлением 35% водн. NH<sub>4</sub>OH (42 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, нагревали при 100 °С в течение 1 ч, затем концентрировали. К остатку добавляли воду (50 мл), а выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (8 г) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 236,30 [M-H]<sup>-</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия б) 4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-1b)*

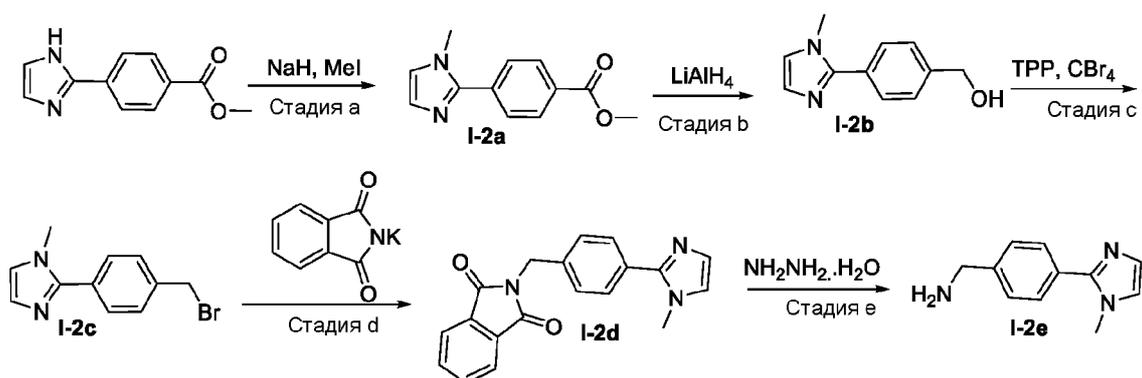
**[0766]** NaH (60%, 1,35 г, 33,7 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-1a (8 г, 33,7 ммоль) в ТГФ (80 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем CH<sub>3</sub>I (2,1 мл, 33,7 ммоль) добавляли при 0 °С, а перемешивание затем продолжали в течение 16 ч при КТ. Добавляли ледяную воду (40 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение дважды очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 15% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (500 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 252,30 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенилметанамин (I-1c)*

**[0767]** LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (150 мг, 4,0 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому

раствору соединения I-1b (500 мг, 2,0 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (в течение 2 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (1 мл). Охлаждающую баню удаляли, а полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (500 мг, 90%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 256,36 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 2



*Стадия а) метил-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензоат (I-2a)*

**[0768]** NaH (60%, 5,3 г, 132 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору метил-4-(1H-имидазол-2-ил)бензоата (18 г, 87,9 ммоль) в ДМФА (300 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем температуру понижали до 0 °С и добавляли CH<sub>3</sub>I (6,6 мл, 105 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ, затем добавляли ледяную воду (400 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растирали с петролейным эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (11 г, 57%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 217,25 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанол (I-2b)*

**[0769]** К суспензии LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (3,8 г, 100 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) добавляли раствор соединения I-2a (11 г, 50,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (4 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (12 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (9 г, 92%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 189,18 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 2-(4-(бромметил)фенил)-1-метил-1H-имидазол (I-2c)*

[0770] СВГ<sub>4</sub> (10,22 г, 30,81 ммоль) и трифенилфосфин (8,1 г, 30,81 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-2b (4 г, 20,5 ммоль) в ДХМ (200 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ, затем концентрировали, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (20 г). МС (ИЭР+) 253,21 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

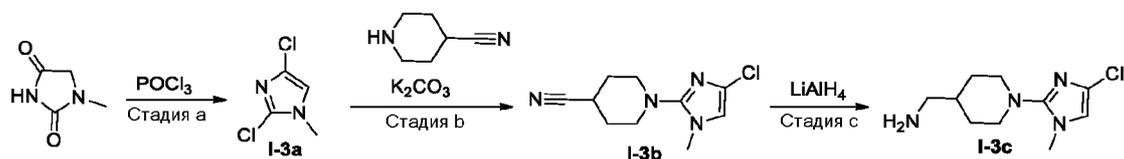
*Стадия d) 2-(4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)изоиндолин-1,3-дион (I-2d)*

[0771] К перемешиваемому раствору соединения I-2c (20 г, 7,60 ммоль) в ДМФА (120 мл) добавляли 1,3-диоксоизоиндолин-2-ид калия (2,11 г, 11,41 ммоль) при 0 °С. Полученную реакцию смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 ч. Добавляли ледяную воду (150 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (12 г) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 318,25 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия e) (4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамин (I-2e)*

[0772] Гидразин-гидрат (15 мл, 305 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору I-2d (12 г, 15,3 ммоль) в EtOH (250,0 мл). Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение 6 ч, затем охлаждали до КТ. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, а фильтрат концентрировали. К остатку добавляли воду (50 мл), а выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 3-5% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (1,6 г) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 188,21 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Промежуточное соединение 3



*Стадия a) 2,4-дихлор-1-метил-1H-имидазол (I-3a)*

[0773] Оксихлорид фосфора (200 мл, 2,14 моль) добавляли при КТ к 1-метилимидазолидин-2,4-диону (20 г, 175,3 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч при 100 °С, затем охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали при 0 °С насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором

NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 17% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединение (5,6 г, 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 151,23 [M+H]<sup>+</sup>.

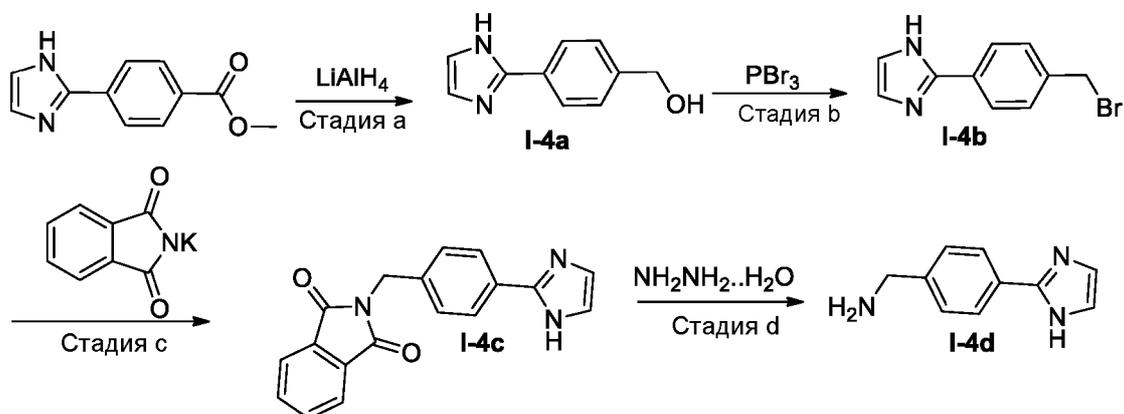
*Стадия b) 1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (I-3b)*

**[0774]** Карбонат калия (17 г, 123 ммоль) и пиперидин-4-карбонитрил (27,14 г, 246,4 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору соединения I-3a (4 г, 24,6 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 180 °С в течение 24 ч в стальной бомбе. Добавляли воду (50 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 75 мл). Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 35% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединение (2 г, 34%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 225,36[M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) 1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метанамина (I-3c)*

**[0775]** LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (640 мг, 17,0 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-3b (2 г, 8,0 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (2 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (12 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (1,75 г, 81%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 229,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение 4



*Стадия а) 4-(1H-имидазол-2-ил)фенил)метанол (I-4a)*

**[0776]** К перемешиваемой суспензии LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (9,84 г, 259,4 ммоль) в сухом ТГФ

(600 мл) добавляли метил-4-(1H-имидазол-2-ил)бензоат (18 г, 86,5 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (16 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (12 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (14 г, 90%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 175,17 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 2-(4-(бромметил)фенил)-1H-имидазол (I-4b)*

[0777] К перемешиваемому раствору соединения I-4a (14 г, 77,5 ммоль) в ДХМ (700 мл) добавляли трибромид фосфора (22,1 мл, 232,6 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, а выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (14 г, 55%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 239,20 [M+H]<sup>+</sup>.

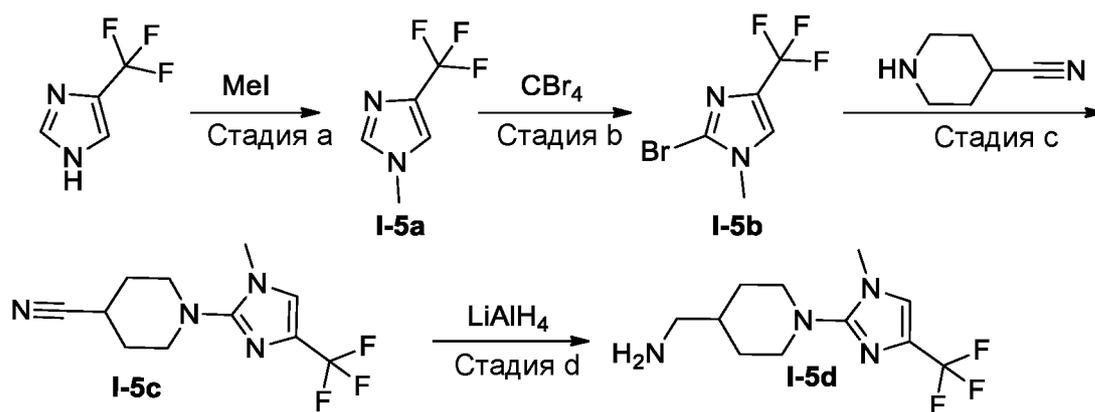
*Стадия c) 2-(4-(1H-имидазол-2-ил)бензил)изоиндолин-1,3-дион (I-4c)*

[0778] К перемешиваемому раствору соединения I-4b (14 г, 42,5 ммоль) в ДМФА (300 мл) при 0 °С добавляли 1,3-диоксоизоиндолин-2-ид калия (8,3 г, 44,6 ммоль) и нагревали при 80 °С в течение 8 ч. Добавляли ледяную воду (150 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с 15% ДХМ в диэтиловом эфире, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (7,2 г) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 304,24 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия d) 4-(1H-имидазол-2-ил)фенилметанамин (I-4d)*

[0779] Гидразин-гидрат (14,1 мл, 286,6 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору I-4c (7,2 г, 14,3 ммоль) в EtOH (250,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 8 ч, затем охлаждали до КТ. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, а фильтрат концентрировали, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (3,5 г) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 174,27 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 5**



*Стадия а) 1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол (I-5a)*

**[0780]** NaH (60%, 5,9 г, 147 ммоль) и CH<sub>3</sub>I (5,5 мл, 88,2 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С к раствору 4-(трифторметил)-1H-имидазола (10 г, 73,5 ммоль) в ТГФ (250 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, затем добавляли ледяную воду (200 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 2-5% MeOH в ДХМ, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение в виде неразделимой смеси изомеров (8 г, смесь 70:30) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 151,14 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия б) 2-бром-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол (I-5b)*

**[0781]** n-BuLi (2,5M в гексане) (19,2 мл, 48,0 ммоль) добавляли по каплям при -78 °С в атмосфере аргона к раствору соединения I-5a (8 г, 48,0 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин при -78 °С, затем добавляли раствор CBr<sub>4</sub> (19,25 г, 58 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли при -78 °С и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч, затем в течение 1ч при КТ. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, а смесь экстрагировали EtOAc (4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 30-70% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (2,5 г, 20%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 229,12 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (I-5c)*

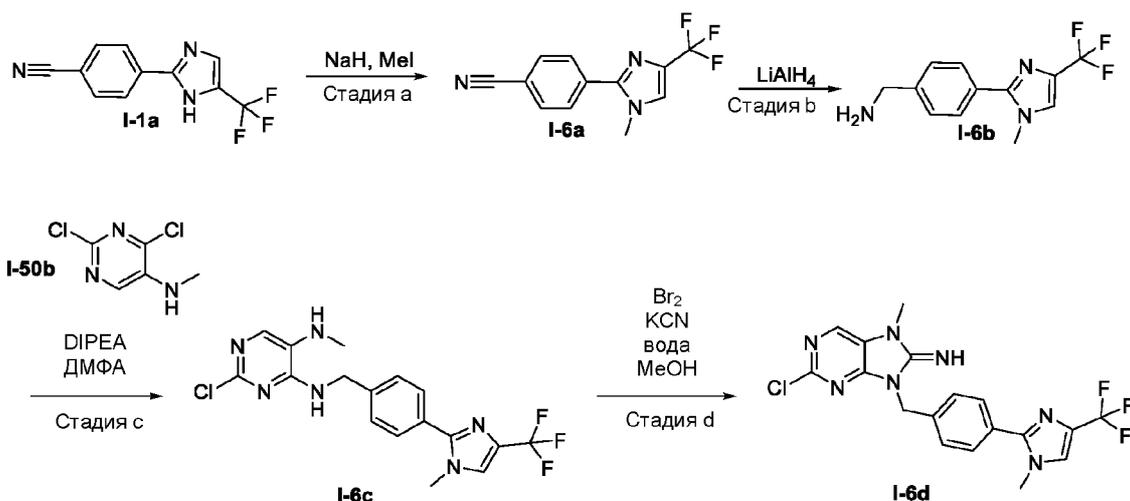
**[0782]** Смесь карбоната калия (3,31 г, 24 ммоль), пиперидин-4-карбонитрила (14,3 мл, 128 ммоль) и соединения I-5b (2,5 г, 11,0 ммоль) нагревали при 150 °С в течение 36 ч в герметично закрытой пробирке, затем добавляли охлажденную льдом воду (50 мл), а смесь

экстрагировали EtOAc (3 x 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 30% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (1,8 г) в виде полутвердого вещества. МС (ИЭР+) 259,23 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия d) (1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метанамин (I-5d)*

**[0783]** LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (470 мг, 12,41 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-5с (1,8 г, 6,20 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (2 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (1,6 г) в виде полутвердого вещества. МС (ИЭР+) 263,26[M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 6



*Стадия a) 4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-6a)*

**[0784]** NaH (60%, 4,34 г, 108,5 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-1a (31 г, 108,5 ммоль) в ТГФ (320 мл) и перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. CH<sub>3</sub>I (6,8 мл, 108,5 ммоль) добавляли при 0 °С, а смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Добавляли ледяную воду (400 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 10-20% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (12 г, 42%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 252,09 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) (4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамин (I-6b)*

**[0785]** LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (3,5 г, 91,72 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-6a (12 г, 45,90 ммоль) в сухом ТГФ (250 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (2 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (12 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединения (10 г, 80%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 256,20 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) 2-хлор-N5-метил-N4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамин*

**[0786]** К перемешиваемому раствору [4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (4,30 г, 11,8 ммоль) в ДМФА (20 мл) DIPEA (4,57 г, 35,4 ммоль, 6,16 мл) и 2,4-дихлор-N-метил-пиримидин-5-амина (2,73 г, 15,3 ммоль) добавляли в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-хлор-N5-метил-N4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (4,9 г, неочищенный, чистота 77% по ЖХМС) в виде красного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 397,13; найдено 397,2; Rt = 1,09.

*Стадия d) 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин*

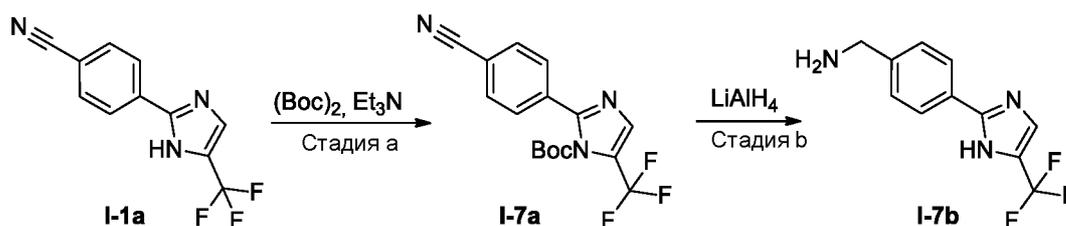
**[0787]** К перемешиваемому раствору цианида калия (2,85 г, 43,8 ммоль) в воде (20 мл) добавляли молекулярный бром (6,99 г, 43,8 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли 2-хлор-N5-метил-N4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамин (4,51 г, чистота 77%, 8,75 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) затем добавляли карбонат калия (10 г). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли; водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; ACN-MeOH) с получением 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-

ил)бензил)-7*H*-пурин-8(9*H*)-имида (2,60 г, 6,16 ммоль, общий выход из [4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина составляет 56,76%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое может быть использовано на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,33 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 5,13 (с, 2H), 6,85 (шир., 1H), 7,47 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 422,12; найдено 422,0; Rt = 0,91.

### Промежуточное соединение 7



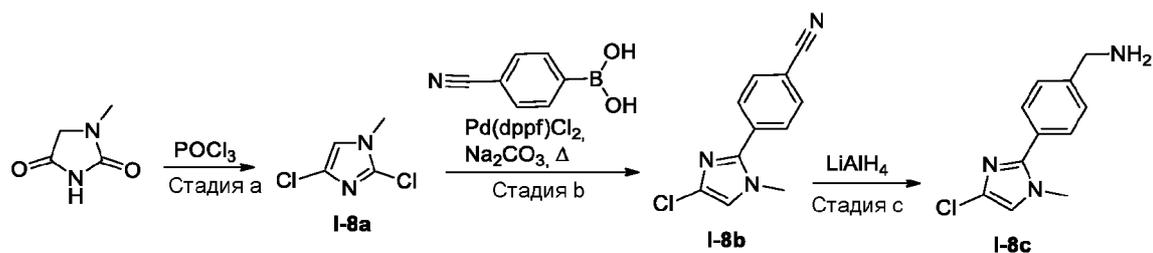
*Стадия а) трет-бутил-2-(4-цианофенил)-5-(трифторметил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилат (I-7a)*

**[0788]** Et<sub>3</sub>N (1,73 мл, 12,4 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-1a (1,5 г, 6 ммоль) в ДХМ (10 мл), затем добавляли ВОС-ангидрид (1,7 мл, 7,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ, затем разбавляли ДХМ. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 15-20% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (1 г, 34%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>) m/z 339,21 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) (4-(5-(трифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)метанамин (I-7b)*

**[0789]** LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (162 мг, 4,3 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-7a (1 г, 2,12 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем добавляли раствор сульфата натрия, а полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (600 мг, 96%) в виде полутвердого вещества. МС (ИЭР<sup>+</sup>) 240,35 [M-H]<sup>-</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Промежуточное соединение 8



*Стадия а) 2,4-дихлор-1-метил-1H-имидазол (I-8a)*

**[0790]** Оксихлорид фосфора (200 мл, 2,139 ммоль) добавляли при КТ к 1-метилимидазолидин-2,4-диону (20 г, 175,3 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч при 100 °С, затем охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Ледяную воду добавляли к остатку, подщелоченному раствором  $\text{NaHCO}_3$  при 0 °С. Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 17%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире что дало указанное в заголовке соединение (5,7 г, 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  151,02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия б) 4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-8b)*

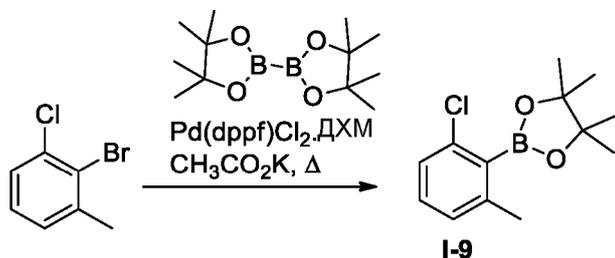
**[0791]** Карбонат натрия (1,75 г, 16,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-8a (500 мг, 3,0 ммоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (975 мг, 6,62 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 мин, затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ , (1,35 г, 2,0 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита, экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 20-30%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (400 мг, 54%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  218,31  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия с) 4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамин (I-8c)*

**[0792]**  $\text{LiAlH}_4$  (твердый) (227 мг, 6,0 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-8b (650 мг, 3,0 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем добавляли раствор сульфата натрия, а полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои

сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (700 мг, 99%) в виде полутвердого вещества. МС (ИЭР+) 222,36  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

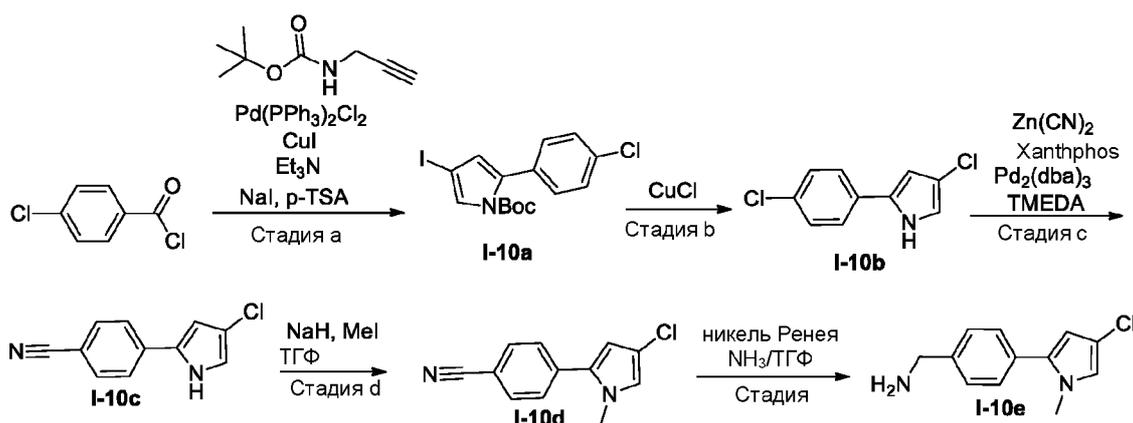
### Промежуточное соединение 9



Стадия а) 2-(2-хлор-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (I-9)

[0793] Ацетат калия (717 мг, 7,3 ммоль) добавляли к раствору 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (741 мг, 2,92 ммоль) в ДМФА (20 мл). Полученную смесь дегазировали в течение 15 мин аргоном, затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (99 мг, 0,12 ммоль) и 2-бром-1-хлор-3-метилбензол (500 мг, 2,43 ммоль) в атмосфере аргона, смесь дегазировали в течение 5 мин, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой, и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (450 мг). МС (ИЭР+) 253,27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение 10



Стадия а) трет-бутил-2-(4-хлорфенил)-4-иод-1Н-пиррол-1-карбоксилат (I-10а)

[0794] Смесь  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (400 мг, 0,6 ммоль) и  $\text{CuI}$  (110 мг, 0,06 моль) нагревали феном в герметично закрытой пробирке, охлаждали до КТ и добавляли ТГФ (40 мл) и дегазировали. Добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,9 г, 3,0 ммоль) с последующим добавлением 4-хлорбензоилхлорида (5 г,

28,6 ммоль) и трет-бутилпроп-2-ин-1-илкарбамата (4,43 г, 28,6 ммоль) во время дегазирования реакционной смеси и перемешивали при КТ в течение 1 ч. NaI (21,41 г, 14 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением п-толуолсульфоновой кислоты (10,87 г, 6,0 моль) и t-BuOH (20 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 10-25% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (5 г, 41%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 402,13 [M-H]<sup>-</sup>.

*Стадия b) 4-хлор-2-(4-хлорфенил)-1H-пиррол (I-10b)*

[0795] CuCl (12,3 г, 0,12 моль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-10a (5 г, 0,012 моль) в ДМФА (50 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли водой и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 15-25% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (2,2 г, 43%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 212,20 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) 4-(4-хлор-1H-пиррол-2-ил)бензонитрил (I-10c)*

[0796] К дегазированному перемешиваемому раствору соединения I-10b (2,2 г, 10,4 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли TMEDA (603 мг, 5,2 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (731 мг, 6,2 ммоль) с последующим добавлением Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (475 мг, 0,52 ммоль) и Xanthphos (600 мг, 1,04 ммоль) после дегазирования в течение 5 мин, реакционную смесь нагревали до 180 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 10-15% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (1,0 г, 28%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР-) m/z 201,21 [M-H]<sup>-</sup>.

*Стадия d) 4-(4-хлор-1-метил-1H-пиррол-2-ил)бензонитрил (I-10d)*

[0797] NaN (60%, 395 мг, 9,9 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-10c (1 г, 5,0 ммоль) в ДМФА (25 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, затем добавляли CH<sub>3</sub>I (0,37 мл, 6,0 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные

органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 15-25% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (900 мг, 50%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 217,22 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия e) (4-(4-хлор-1-метил-1H-тиррол-2-ил)фенил)метанамин (I-10e)*

**[0798]** Соединение I-10d (900 мг, 4,2 ммоль) добавляли к раствору никеля Ренея (731 мг, 12 ммоль) и 7М NH<sub>3</sub> в ТГФ (6 мл) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при КТ в течение 6 ч, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% MeOH в ДХМ, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (800 мг) в виде жидкости. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

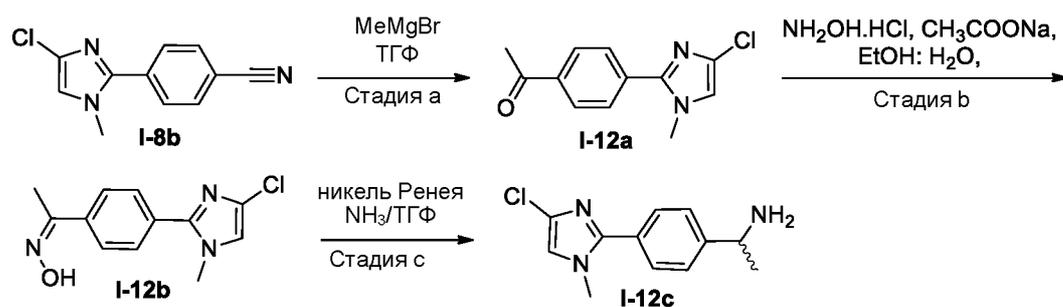
### Промежуточное соединение 11



*Стадия a) 2,4,6-трихлор-N-метилтиримидин-5-амин (I-11a)*

**[0799]** К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (1 г, 5,62 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NCS (1,5 г, 11,23 ммоль) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем добавляли воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 20% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (800 мг, 67%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 214,16 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 12



*Стадия а) 1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-он (I-12a)*

**[0800]** MeMgBr (1М в ТГФ) (83 мл, 8,3 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-8b (4,1 г, 8 ммоль) и CuI (1,3 г, 7 ммоль) в ТГФ (100 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем реакционную смесь гасили раствором хлоридп аммония (~50 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 33% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (3,2 г, 98%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 235,23 [M+H]<sup>+</sup>.

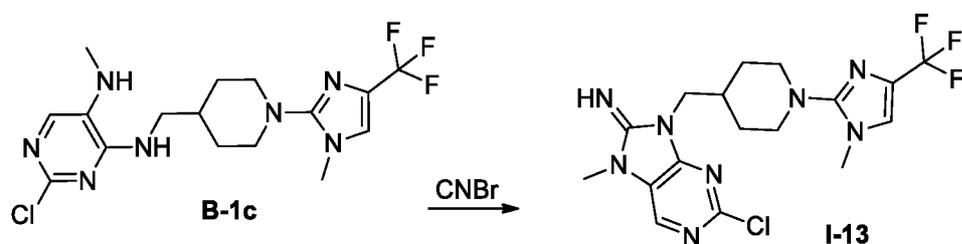
*Стадия б) (Z)-1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-она оксим (I-12b)*

**[0801]** Ацетат натрия (2,22 г, 27 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-12a (3,2 г, 14 ммоль) в EtOH (50 мл) и воде (25 мл), с последующим добавлением гидросиламина гидрохлорида (1,9 г, 27 ммоль). Полученную смесь нагревали при 85 °С в течение 4 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (15 мл) и перемешивали в течение 15 мин, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (3,0 г, 88%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 250,19 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-амин (I-12c)*

**[0802]** Никель Ренея (450 мг, 7,6 ммоль) добавляли к раствору соединения I-12b (1,0 г, 4,0 ммоль) в EtOH (70 мл), затем добавляли 7М NH<sub>3</sub> в MeOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в шейкере Парр при 60 фунтов на кв. дюйм при КТ в течение 6 ч, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH (2 x 25 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (600 мг, 53%) в виде полутвердого вещества. МС (ИЭР+) 236,22 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 13

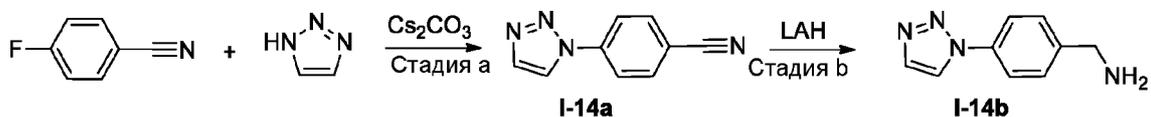


**[0803]** 2-хлор-7-метил-9-((1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7H-пурин-8(9H)-имин (I-13)

**[0804]** Бромистый циан (386 мг, 3,64 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения В-1с (600 мг, 0,73 ммоль) в EtOH (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в воде (подщелачивали добавлением раствора NaHCO<sub>3</sub>) и экстрагировали 10% MeOH / ДХМ. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 4-5% MeOH / ДХМ. Полученное соединение с примесями дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19X150) мм 5 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>OAc в H<sub>2</sub>O : MeCN в качестве подвижной фазы. Продукт с примесями дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19X150) мм 5 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>OAc в H<sub>2</sub>O : MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (50 мг, 15%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 429,43 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,94 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 63,4 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 18,6 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,26 (к, J = 9,7 Гц, 3H), 2,66 (к, J = 8,3 Гц, 2H), 1,99 (к, J = 32,2 Гц, 1H), 1,66 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 1,42 (м, J = 5,5 Гц, 2H).

#### Промежуточное соединение 14



*Стадия а) 4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)бензонитрил (I-14a)*

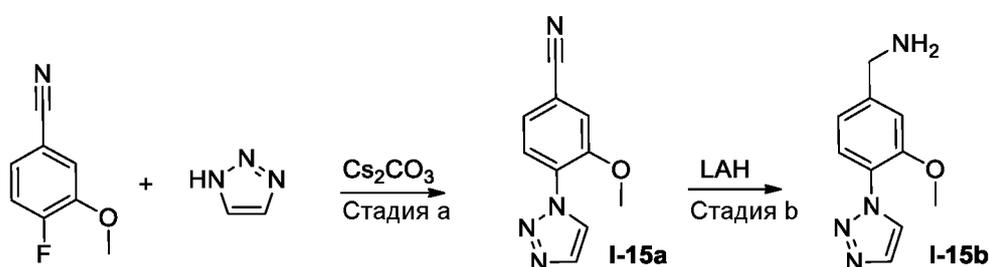
**[0805]** Карбонат цезия (80,7 г) и 1H-1,2,3-триазол (5,7 г) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору 4-фторбензонитрила (10,0 г) в ДМФА (120,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 80 °С в течение 3 ч, затем разбавляли водой (500 мл), перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 70% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (5,0 г, 36%) в

виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  171,04  $[M+H]^+$ .

*Стадия b) (4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)фенил)метанамин (I-14b)*

**[0806]** Литийалюминийгидрид (твердый) (5,57 г) добавляли при  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  в течение периода 20 минут к перемешиваемому раствору I-14a (5,0 г) в сухом ТГФ (250 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (1 ч), затем добавляли 20% раствор NaOH (50 мл). Смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученное полутвердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (5,0 г, 84%) в виде твердого вещества.

### Промежуточное соединение 15



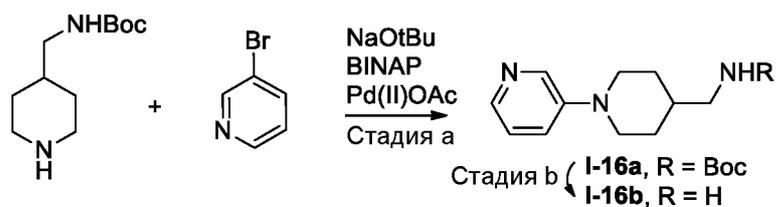
*Стадия a) 3-Метокси-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил (I-15a)*

**[0807]** Карбонат цезия (80,7 г) и 1H-1,2,3-триазол (5,7 г) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору 4-фторбензонитрила (10,0 г) в ДМФА (120,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем разбавляли водой (500 мл), перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Неочищенный продукт объединяли с другой порцией (300 мг) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 30-40% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (2,3 г, 23%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  201,24  $[M+H]^+$ .

*Стадия b) (3-Метокси-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанамин (I-15b)*

**[0808]** Соединение I-15a (2,0 г, 9,38 ммоль) восстанавливали, как описано для промежуточного соединения 14 стадии b, что дало указанное в заголовке соединение с выходом 83%. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  205,28  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 16



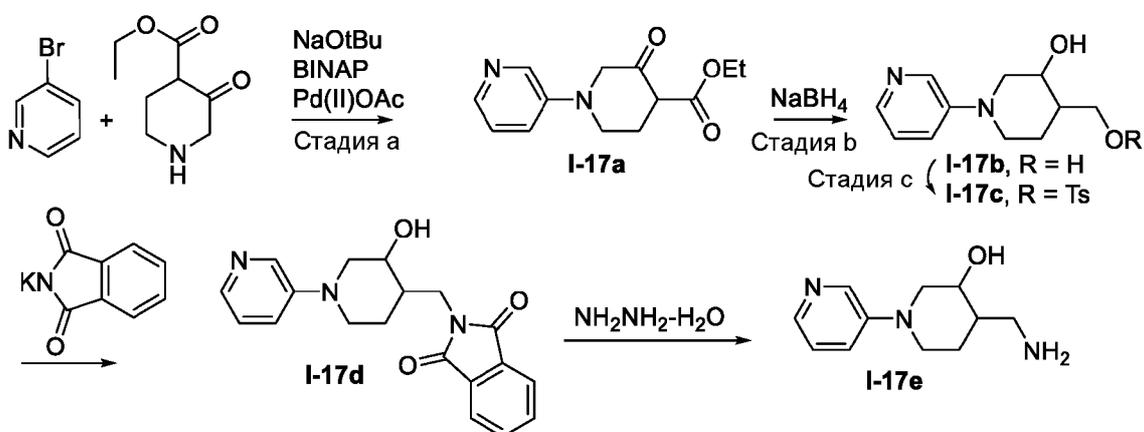
Стадия a) трет-бутил((1-(тиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат (I-16a)

[0809] NaOtBu (4,0 г, 42 ммоль) и 3-бромпиридин (4,4 г, 28 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутилпиперидин-4-илметилкарбамата (3,0 г, 14 ммоль) в диоксане в герметично закрытой пробирке. Полученную смесь продували аргоном в течение 10 минут с последующим добавлением BINAP (0,87 г, 1,4 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,16 г, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 3% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (1,3 г, 22%). МС (ИЭР+) m/z 292,29 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия b) (1-(тиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метанамин (I-16b)

[0810] 4М HCl в диоксане (17 мл) добавляли при КТ к перемешиваемому раствору соединения I-16a (2,5 г, 5,5 ммоль) в диоксане. Раствор перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали. Полученный остаток промывали диэтиловым эфиром, затем пентаном и сушили в вакууме, что дало соль HCl указанного в заголовке соединения. (1,5 г, 100%). МС (ИЭР+) m/z 192,20 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 17



Стадия a) этил-3-оксо-1-(тиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат (I-17a)

[0811] 3-Бромпиридин (3,38 мл, 35,05 ммоль), ацетат палладия (0,2 г, 0,88 ммоль) и BINAP (1,09 г, 1,75 ммоль) осторожно добавляли в герметично закрытую пробирку, наполненную

дегазированным раствором этил-3-оксопиперидин-4-карбоксилата (3,0 г, 17,5 ммоль) и tBuONa (8,42 г, 87,6 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 70% EtOAc в гексане, что дало указанное в заголовке соединение (1,27 г, 27%). МС (ИЭР+) m/z 249,18 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 4-(гидроксиметил)-1-(тиридин-3-ил)пиперидин-3-ол (I-17b)*

**[0812]** NaBH<sub>4</sub> (0,9 г, 23,84 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору I-17a (2,13 г, 7,95 ммоль) в EtOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 8 ч, затем добавляли воду (1 мл) с последующим добавлением 1N HCl до pH 7,5 - 8. Полученную смесь концентрировали, а полученное твердое вещество растирали с 5% MeOH в ДХМ (300 мл). Твердые вещества фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5 до 10% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (1,17 г, 71%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 209,21 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) (3-Гидрокси-1-(тиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил 4-метилбензолсульфонат (I-17c)*

**[0813]** Тозилхлорид (769 мг, 4,03 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору I-17b (421 мг, 2,02 ммоль) в пиридине (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Добавляли ледяную воду, а реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (75 мл) и солевым раствором (75 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (675 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ЖХМС ИЭР+) m/z 363,31 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия d) 2-((3-Гидрокси-1-(тиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (I-17d)*

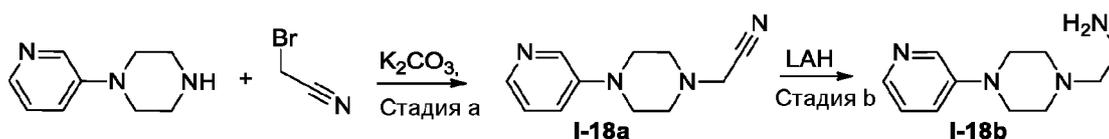
**[0814]** Фталимид калия (376 мг, 2,03 ммоль) добавляли при КТ к раствору I-17c (675 мг, 1,35 ммоль) в ДМФА (18 мл). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч, затем добавляли ледяную воду (20 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт объединяли с дополнительными порциями и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5 до 10% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение. ЖХМС (ИЭР+) m/z 338,33 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия e) 4-(Аминометил)-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-3-ол (I-17e)

[0815] Гидразин-гидрат (0,27 мл 5,65 ммоль) добавляли при КТ к раствору I-17d (681 мг, 1,61 ммоль) в EtOH (15,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч, затем

[0816] разбавляли ДХМ (100 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, что дало указанное в заголовке соединение (230 мг, 64%). ЖХМС (ИЭР+) m/z 208,20 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 18



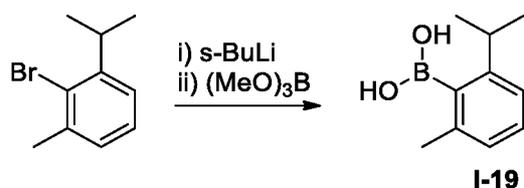
Стадия a) 2-(4-(Пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрил (I-18a)

[0817] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (931 мг, 6,74 ммоль) и 2-бромацетонитрил (0,23 мл, 3,37 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С к перемешиваемому раствору 1-(пиридин-3-ил)пиперазина (500 мг, 3,06 ммоль) в ацетонитрил (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение (700 мг) использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 203,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия b) 2-(4-(Пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)этанамин (I-18b)

[0818] LiAlH<sub>4</sub> (263 мг, 0,01 моль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору I-18a (700 мг, 3,46 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем температуру понижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (8 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение (440 мг) использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 207,15 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 19

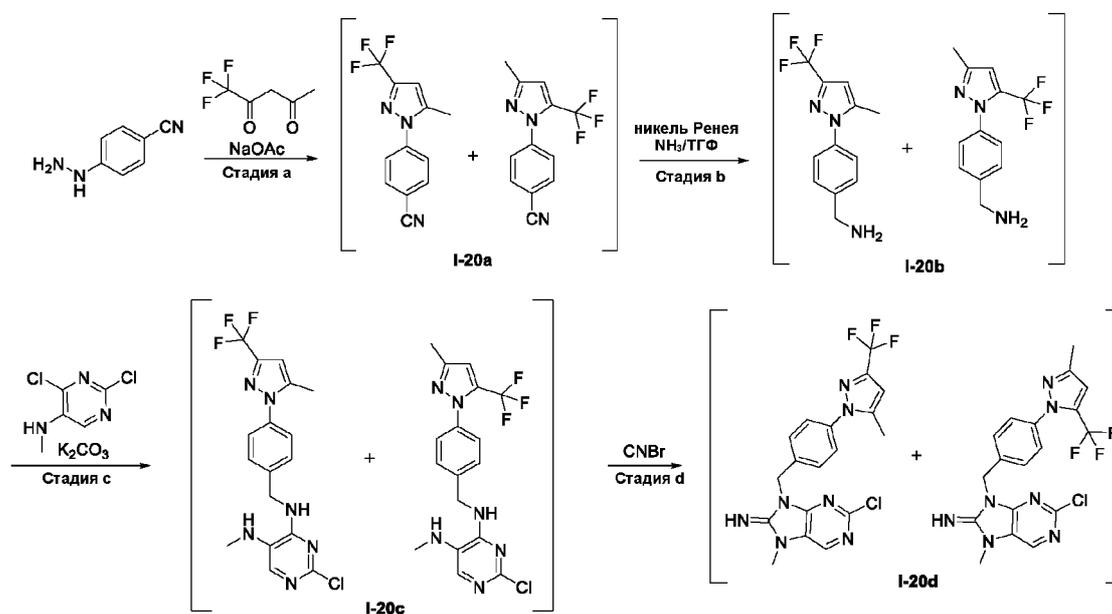


(2-Изопропил-6-метилфенил)бороновая кислота (I-19)

[0819] 1,4 М s-BuLi в пентане (4,51 мл) добавляли по каплям при -78 °С в атмосфере аргона к раствору 2-бром-1-изопропил-3-метилбензола (538 мг, 2,52 ммоль) в сухом ТГФ (11 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при -78 °С, затем переносили через канюлю к раствору

триизопропилбората (1,75 мл, 7,57 ммоль) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в сухом ТГФ (11 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, затем добавляли 2М НСl (4 мл), а смесь экстрагировали эфиром (4 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (75 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное вещество растворяли в EtOH (6,3 мл), добавляли NaOH (328 мг), а смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем концентрировали, подкисляли 2М НСl и экстрагировали эфиром (4 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали, что дало указанный в заголовке продукт (256 мг, 40%).

### Промежуточное соединение 20



*Стадия а) 4-(3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил и 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил (I-20a)*

**[0820]** Ацетат натрия (6,2 г, 75 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-гидразинилбензонитрила (5 г, 38 ммоль) и 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (7,2 г, 47 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл), а полученную смесь нагревали при  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 10-35% EtOAc в петролейном эфире, что дало смесь указанных в заголовке соединений (6,0 г, 31%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  252,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия б) 4-(3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанамин и 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанамин (I-20b)*

**[0821]** Соединение I-20a (2 г, 4,0 ммоль) добавляли к раствору никеля Ренея (250 мг, промывали ацетоном) в EtOH (50 мл) с последующим добавлением 7М  $\text{NH}_3$  в ТГФ (3 мл).

Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при КТ в течение 12 ч, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% MeOH в ДХМ, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало смесь указанных в заголовке соединений (2 г, 41%) в виде жидкости. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  255,22  $[M+H]^+$ . Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

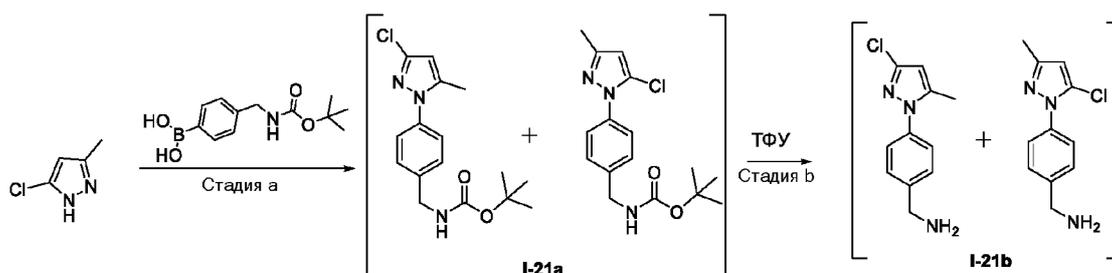
*Стадия с) 2-хлор-N5-метил-N4-(4-(3-метил-5-(трифторметил)-1H-тиразол-1-ил)бензил)пиримидин-4,5-диамин и 2-хлор-N5-метил-N4-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-тиразол-1-ил)бензил)пиримидин-4,5-диамин (I-20c)*

**[0822]**  $K_2CO_3$  (3,1 г, 22 ммоль) и соединение I-20b (3,1 г, 6,2 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (1 г, 5,6 ммоль) в ДМФА (25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч, затем растворяли в воде и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 30-65% EtOAc в петролейном эфире, что дало смесь указанных в заголовке соединений (1,0 г, 12%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  397,31  $[M+H]^+$ .

*Стадия d) 2-хлор-7-метил-9-(4-(3-метил-5-(трифторметил)-1H-тиразол-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин и 2-хлор-7-метил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-тиразол-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (I-20d)*

**[0823]** Бромистый циан (480 мг, 4,5 ммоль) добавляли при КТ к перемешиваемому раствору соединения I-20c (1 г, 1,13 ммоль) в EtOH (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 3-6% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (450 мг, 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 422,28  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 21



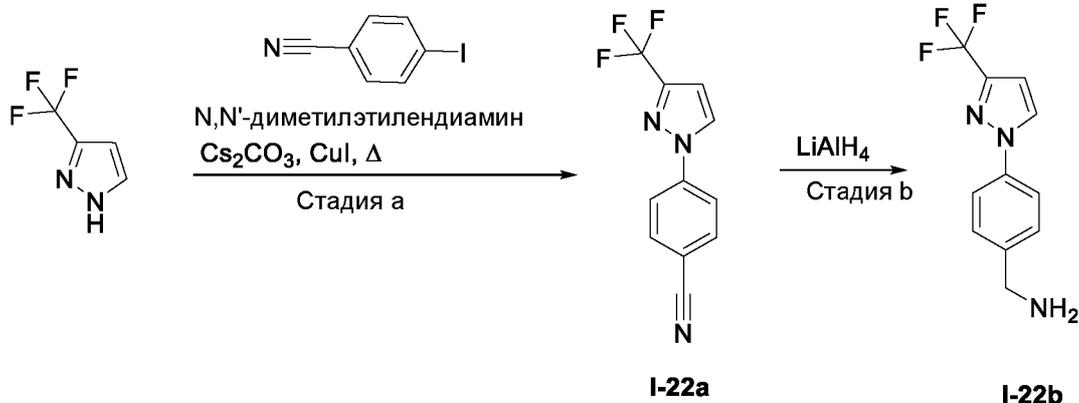
*Стадия а) трет-бутил(4-(3-хлор-5-метил-1H-тиразол-1-ил)бензил)карбамат и трет-бутил(4-(5-хлор-3-метил-1H-тиразол-1-ил)бензил)карбамат (I-21a)*

**[0824]** (4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (2,6 г, 10 ммоль), ацетат меди(II) (2 г, 11,2 ммоль), Et<sub>3</sub>N (2,5 мл, 18 ммоль) и пиридин (2,3 мл, 28,3 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору 5-хлор-3-метил-1H-пиразола (1,0 г, 8,6 ммоль) в ДХМ (100 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 30% EtOAc в петролейном эфире, что дало неразделимую смесь указанных в заголовке соединений (1,1 г, 15%) в виде жидкости. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 322,24 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) (4-(3-хлор-5-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанамин и (4-(5-хлор-3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанамин (I-21b)*

**[0825]** К перемешиваемому раствору соединения I-21a (1,1 г, 1,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (2 г, 17,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало неразделимую смесь указанных в заголовке соединений (750 мг, 93%) в виде жидкости. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 222,22 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 22



*Стадия a) 4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил (I-22a)*

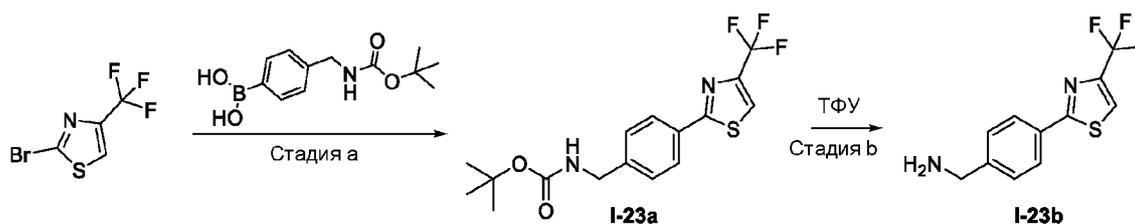
**[0826]** Иодид меди (83 мг, 0,44 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамин (77 мг, 0,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-иодбензонитрила (1,0 г, 4,4 ммоль), 3-(трифторметил)-1H-пиразола (900 мг, 6,6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г, 8,7 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (50 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и

концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия и элюировали 10% EtOAc в петролейном эфире, что дало неразделимое указанное в заголовке соединения (900 мг, 86%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 238,16 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) (4-(3-(трифторметил)-1H-тиазол-1-ил)фенил)метанамин (I-22b)*

**[0827]** LiAlH<sub>4</sub> (твердый) (256 мг, 6,7 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-22a (800 мг, 3,4 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (2 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия (15 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединения (800 мг, 93%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 242,18 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 23



*Стадия a) трет-бутил(4-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бензил)карбамат (I-23a)*

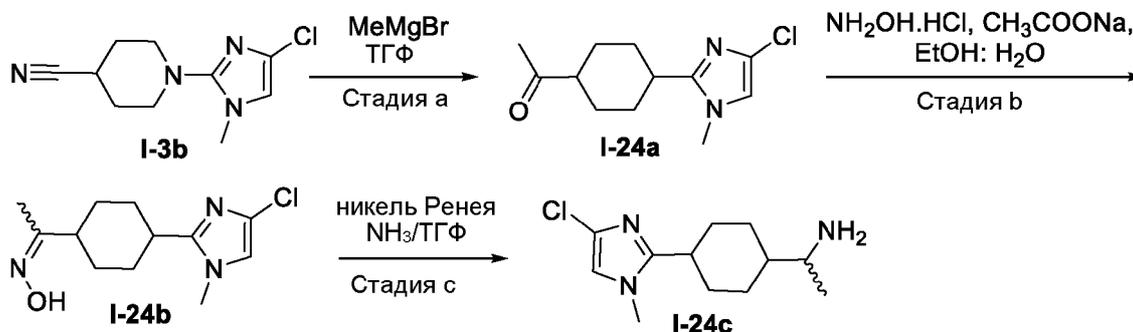
**[0828]** 4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1,3 г, 5,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (1 г, 4,3 ммоль) и карбоната натрия (1,8 г, 17,2 ммоль) в толуоле (15 мл), EtOH (15 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (500 мг, 0,43 ммоль), а реакционную смесь дегазировали в течение 2 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке, затем фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20-30% EtOAc/ гексан, что дало указанное в заголовке соединения (1,1 г, 69%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 359,27 [M+ H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) (4-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)фенил)метанамин (I-23b)*

**[0829]** К перемешиваемому раствору соединения I-23a (1,0 г, 2,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,6 г, 14 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с

пентаном и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (700 мг, 95%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$ : 259,17  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 24**



*Стадия а) 1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)циклогексил)этан-1-он (I-24a)*

**[0830]** MeMgBr (1М в ТГФ) (37,3 мл, 37,3 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-3b (3,0 г, 12,4 ммоль) в ТГФ (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 8 ч, затем реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония при 10 °С и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 40-50% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (2,5 г, 69%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 242,15  $[M+H]^+$ .

*Стадия b) 1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)циклогексил)этан-1-она оксим (I-24b)*

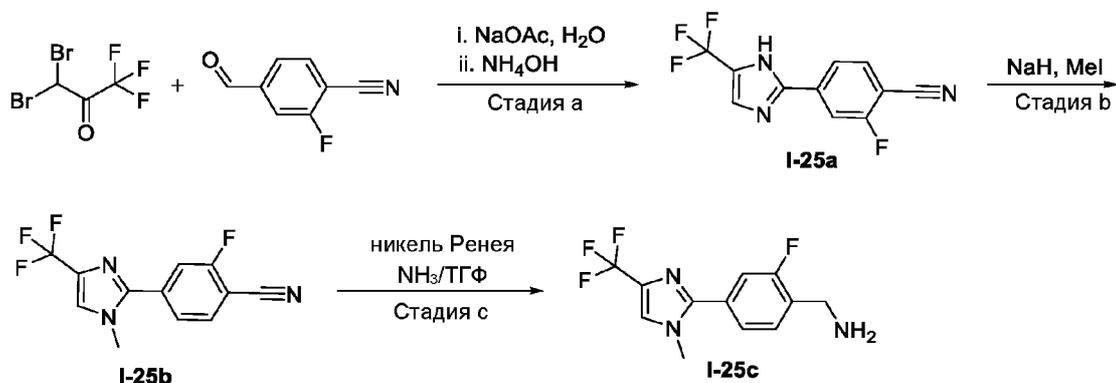
**[0831]** Ацетат натрия (2,4 г, 29,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-24a (4 г, 14,6 ммоль) в EtOH (40 мл) и воде (10 мл), с последующим добавлением гидроксиламина гидрохлорида (2,0 г, 29,1 ммоль). Полученную смесь нагревали при 85 °С в течение 4 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Прибавили воду и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (3,5 г, 62%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  257,19  $[M+H]^+$ .

*Стадия с) 1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)циклогексил)этан-1-амин (I-24c)*

**[0832]** Никель Ренея (1,8 г, 31,3 ммоль) добавляли к раствору соединения I-24b (3,0 г, 7,8 ммоль) в MeOH (50 мл), затем добавляли 7М NH<sub>3</sub> в MeOH (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в шейкере Парр при 60 фунтов на кв. дюйм 50 °С в течение 16 ч, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH (30 мл), а фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия и элюировали 2% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (600 мг, 26%) в виде полутвердого вещества. МС (ИЭР+) 243,23 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 25



*Стадия а) 2-фтор-4-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-25a)*

**[0833]** Смесь 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (9 г, 33,4 ммоль) и ацетата натрия (2,7 г, 33,4 ммоль) в воде (20 мл) нагревали при 100 °С в течение 45 мин, затем охлаждали до КТ. Смесь добавляли к раствору 2-фтор-4-формилбензонитрила (5,0 г, 33,4 ммоль) в MeOH (100 мл) с последующим добавлением 35% водн. NH<sub>4</sub>OH (30 г, 299,3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, нагревали при 100 °С в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (60 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 20% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (3,5 г, 35%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 256,21 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-25b)*

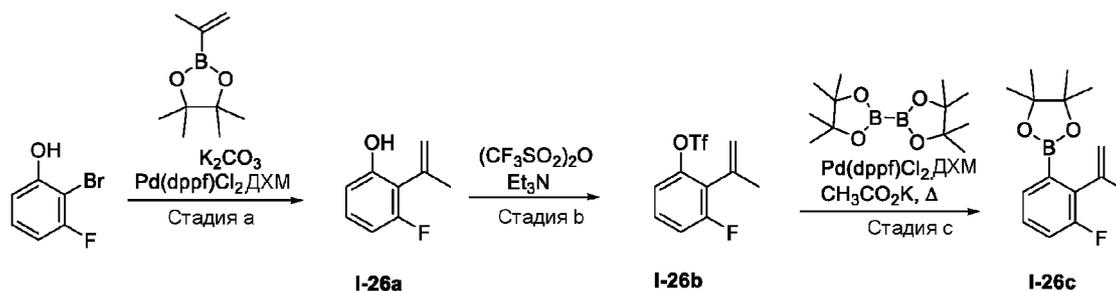
**[0834]** NaH (60%, 1,0 г, 25,5 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-25a (3,5 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (50 мл), затем добавляли CH<sub>3</sub>I (1,2 мл, 19,1 ммоль) при 0 °С, а затем продолжали перемешивание в течение 16 ч при КТ. Добавляли ледяную воду, а смесь экстрагировали EtOAc (1 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение дважды очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 20% ацетона в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (1,9 г, 51%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 270,19 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) (2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамин*

(I-25c)

[0835] Соединение I-25b (100 мг, 0,4 ммоль) и 0,4М NH<sub>3</sub> в ТГФ (0,63 мл, 0,3 ммоль) добавляли к суспензии никеля Ренея (63 мг, 1,1 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при КТ в течение 3 ч, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (100 мг, 28%). МС (ИЭР+) 273,23 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 26



*Стадия а) 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенол (I-26a)*

[0836] К перемешиваемому раствору 2-бром-3-фторфенола (10 г, 52,4 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (9,7 г, 57,6 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 мин, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,5 г, 105 ммоль) добавляли с последующим добавлением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DХМ (4,3 г, 5,2 ммоль), а смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (5 г, 54%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР-) m/z 151,21 [M-H]<sup>-</sup>.

*Стадия б) 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенилтрифторметансульфонат (I-26b)*

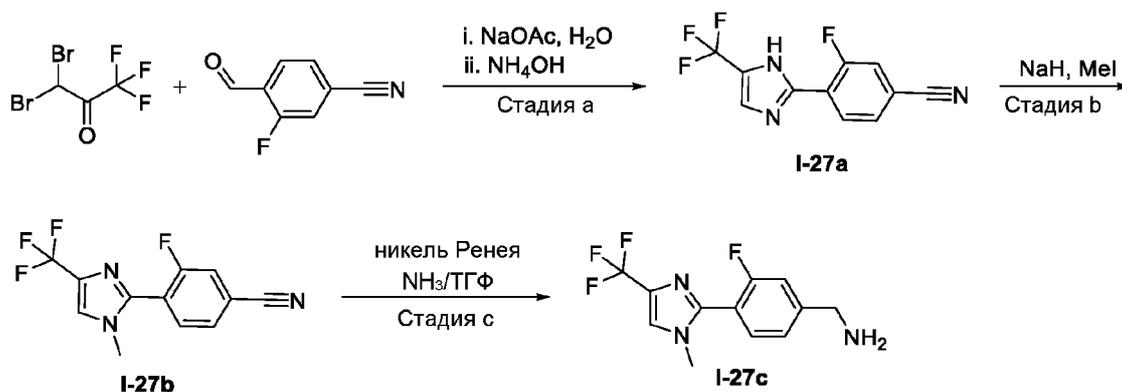
[0837] Et<sub>3</sub>N (5,5 мл, 39,4 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-26a (3 г, 19,7 ммоль) в DХМ (25 мл), затем добавляли трифлат-ангидрид (3,6 мл, 21,7 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре, затем разбавляли DХМ. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали петролейным эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (3 г, 50%) в виде жидкости.

*Стадия с) 2-(3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*

(I-26c)

**[0838]** Ацетат калия (660 мг, 6,7 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,7 г, 6,7 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору соединения I-26b (1 г, 3,3 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Полученную смесь дегазировали в течение 15 мин аргоном, затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (275 мг, 0,33 ммоль), смесь дегазировали в течение 5 мин, затем перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (350 мг, 19%) в виде полутвердого вещества.

### Промежуточное соединение 27



*Стадия а) 3-фтор-4-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-27a)*

**[0839]** Смесь 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (18 г, 66,7 ммоль) и ацетата натрия (5,5 г, 66,7 ммоль) в воде (10 мл) нагревали при 100 °С в течение 45 мин, затем охлаждали до КТ. Смесь добавляли к раствору 3-фтор-4-формилбензонитрила (9,95 г, 66,7 ммоль) в MeOH (150 мл) с последующим добавлением 35% водн. NH<sub>4</sub>OH (60 г, 598,6 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, нагревали при 100 °С в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (60 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (10 г, 52%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  256,12 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-27b)*

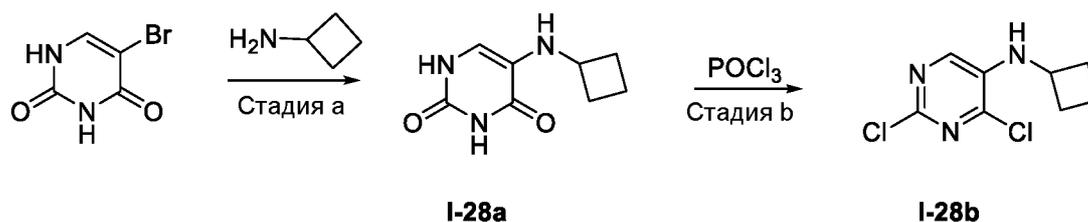
**[0840]** NaN (60%, 2,9 г, 72,9 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-27a (10 г, 36,5 ммоль) в ТГФ (100 мл), затем CH<sub>3</sub>I (3,4 мл, 54,7 ммоль) добавляли при 0 °С и

перемешивание продолжали в течение 16 ч при КТ. Добавляли ледяную воду (50 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 20% ацетона в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (4,5 г, 38%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 270,19 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) (2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамин (I-27c)*

**[0841]** Соединение I-27b (400 мг, 1,5 ммоль) добавляли к суспензии никеля Ренея (250 мг, 4,3 ммоль) и 0,4М NH<sub>3</sub> в ТГФ (2,5 мл, 1,0 ммоль) в EtOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при КТ в течение 3 ч, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (380 мг, 51%). МС (ИЭР+) 273,21 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 28



*Стадия а) 5-(циклобутиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (I-28a)*

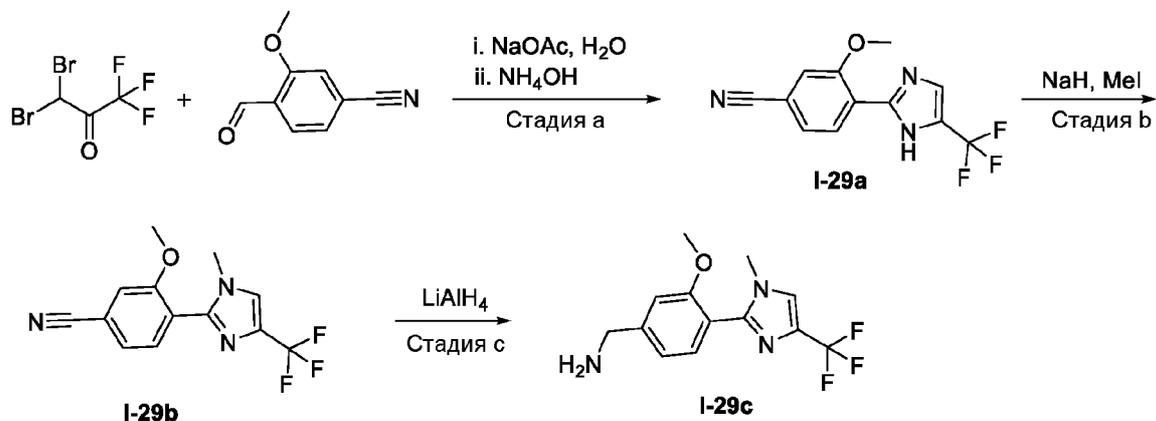
**[0842]** Смесь 5-бромпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (20 г, 104,7 ммоль) и циклобутанамина (10,7 мл, 156,11 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 1 ч. К остатку добавляли воду, а выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (18,2 г, 77%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 182,31 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2,4-дихлор-N-циклобутилпиримидин-5-амин (I-28b)*

**[0843]** К перемешиваемой суспензии соединения I-28a (15 г, 67,1 ммоль) в оксихлориде фосфора (31,5 мл, 336,9 ммоль) добавляли Et<sub>3</sub>N (18,6 мл, 133,4 ммоль) по каплям при 0 °С. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч при 100 °С, затем охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Ледяную воду добавляли к остатку и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на

силикагеле, элюировали 20-30% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (5,2 г, 22%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  218,26  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 29



*Стадия а) 3-метокси-4-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-29a)*

**[0844]** Смесь 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (10 г, 36,7 ммоль) и ацетата натрия (3 г, 36,6 ммоль) в воде (50 мл) нагревали при 100 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ. Смесь добавляли к раствору 4-формил-3-метоксибензонитрила (5,9 г, 36,6 ммоль) в MeOH (100 мл) с последующим добавлением 35% водн.  $NH_4OH$  (37 г, 369,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, нагревали при 100 °С в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (60 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (9,5 г, 87%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  268,15  $[M+H]^+$ .

*Стадия б) 3-метокси-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-29b)*

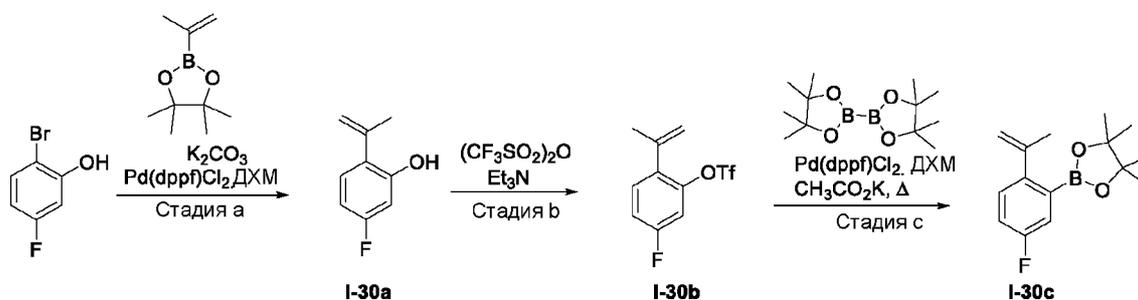
**[0845]** Порциями добавляли NaH (60%, 1,3 г, 32,5 ммоль) при 0 °С к раствору соединения I-29a (9,5 г, 32 ммоль) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, затем добавляли  $CH_3I$  (2 мл, 32,1 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при КТ. Реакцию гасили добавлением ледяной воды, а смесь экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 15-20% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (3,8 г, 41%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 282,23  $[M+H]^+$ .

*Стадия в) 3-метокси-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензиламин (I-29c)*

ил)фенил)метанамин (I-29с)

**[0846]** К суспензии  $\text{LiAlH}_4$  (твердый) (470 мг, 12,4 ммоль) в сухом ТГФ (80 мл) добавляли раствор соединения I-29b (2 г, 6,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное расходование исходного материала (2 ч), затем температуру снижали до 0 °С и добавляли раствор сульфата натрия. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (1,8 г, 97%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 286,27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение 30



#### *Стадия а) 5-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенол (I-30a)*

**[0847]** Перемешиваемый раствор 2-бром-5-фторфенола (4 г, 21 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,2 г, 25,1 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (5 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 мин, затем добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,3 г, 38 ммоль) с последующим добавлением  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DХМ}$  (1,6 г, 1,9 ммоль), а смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (2 г, 41%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР-)  $m/z$  151,29  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### *Стадия б) 5-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенилтрифторметансульфонат (I-30b)*

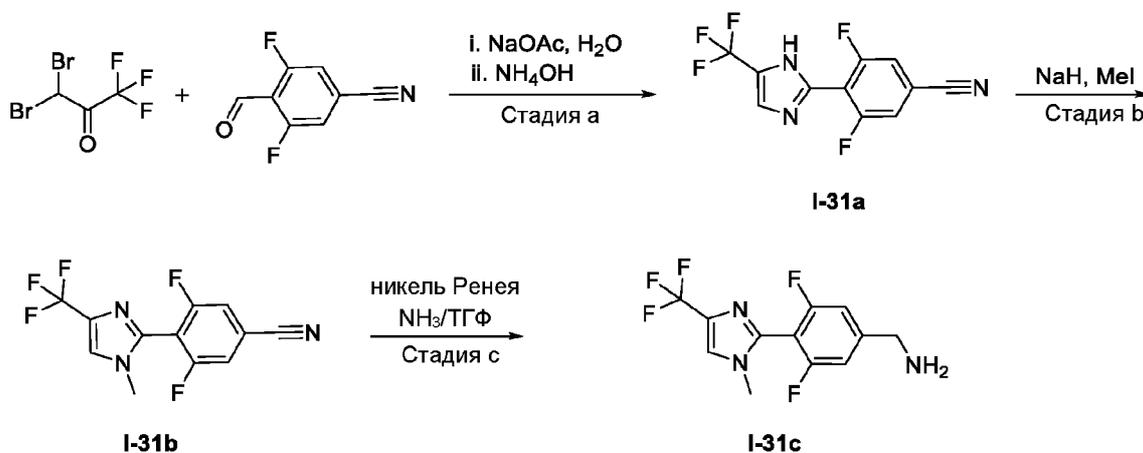
**[0848]**  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,8 мл, 13 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-30a (2 г, 8,7 ммоль) в ДХМ (15 мл), затем трифлат-ангидрид (1,6 мл, 9,5 ммоль) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре, затем разбавляли ДХМ. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединение (1 г, 36%) в виде жидкости.

*Стадия с) 2-(5-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (I-30с)*

**[0849]** 4,4,4',4',5,5,5',5'-Октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,6 г, 6,3 ммоль) и ацетат калия (622 мг, 6,3 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору соединения I-30b (1 г, 3,2 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Полученную смесь дегазировали в течение 15 мин аргоном, затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (260 мг, 0,32 ммоль), смесь дегазировали в течение 5 мин, затем перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (800 мг, 38%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР-)  $m/z$  263,25  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 31



*Стадия а) 3,5-дифтор-4-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-31а)*

**[0850]** Смесь 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (8 г, 29,7 ммоль) и ацетата натрия (2,9 г, 35,6 ммоль) в воде (10 мл) нагревали при 100 °С в течение 45 мин, затем охлаждали до КТ. Смесь добавляли к раствору 3,5-дифтор-4-формилбензонитрила (5 г, 29,7 ммоль) с последующим добавлением 35% водн.  $NH_4OH$  (26,6 г, 266,1 ммоль) в MeOH (100 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, нагревали при 100 °С в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (60 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром / н-пентаном. Остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией на

силикагеле и элюировали 20% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (3,5 г, 40%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 274,30 [M+H]<sup>+</sup>.

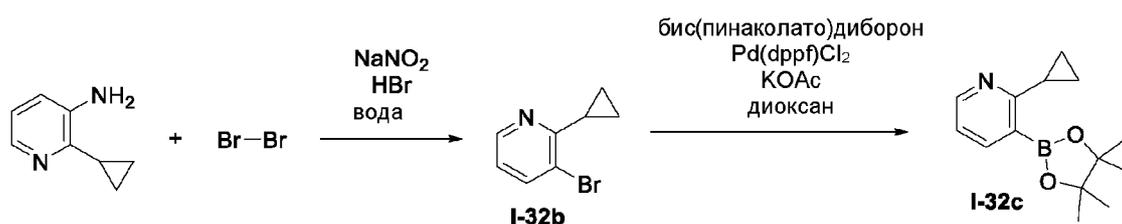
*Стадия b) 3,5-дифтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (I-31b)*

**[0851]** NaN (60%, 550 мг, 13,6 ммоль) добавляли при 0 °С к раствору соединения I-31a (2 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (50 мл), затем CH<sub>3</sub>I (0,7 мл, 10,2 ммоль) добавляли при 0 °С, а перемешивание продолжали в течение 16 ч при КТ. Добавляли ледяную воду, а смесь экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 5% ацетона в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (1,2 г, 49%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 288,28 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) (3,5-дифтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамин (I-31c)*

**[0852]** Соединение I-31b (1 г, 3,5 ммоль) добавляли к суспензии никеля Ренея (590 мг, 10,0 ммоль) в EtOH (20 мл), затем добавляли 0,4М NH<sub>3</sub> в ТГФ (5,9 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона при КТ в течение 3 ч, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (832 мг, 41%). МС (ИЭР+) 292,33 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 32



*Стадия a) 3-бром-2-циклопропил-пиридин*

**[0853]** 2-циклопропилпиридин-3-амин (5,00 г, 37,3 ммоль) суспендировали в бромистой кислоте, 48% масс. в воде, (16,2 мл). Реакционную смесь охлаждали до -10 °С. Добавляли по каплям молекулярный бром (7,74 г, 48,4 ммоль, 2,50 мл) с последующим медленным добавлением нитрита натрия (5,14 г, 74,5 ммоль) в воде (40 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -10 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), нейтрализовали до pH ≈ 11-12 медленным добавлением NaOH и экстрагировали МТВЕ (2 x 30 мл). Объединенные

органические слои промывали водой (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали перегонкой при пониженном давлении (0,4 мбар, 45 °С) с получением 3-бром-2-циклопропил-пиридина (4,6 г, 23,2 ммоль, выход 62,3%) в виде светло-желтой жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 2,51 (м, 1H), 6,89 (дд, 1H), 7,76 (дд, 1H), 8,34 (д, 1H).

ГХМС: [M]<sup>+</sup> m/z: расчит. 196,98; найдено 196,0, 198,0; Rt = 6,34.

*Стадия 2) 2-циклопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин*

**[0854]** 3-Бром-2-циклопропил-пиридин (1,0 г, 5,05 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,92 г, 7,57 ммоль) смешивали в диоксане (8 мл). Смесь вакуумировали и обратно наполняли аргоном. Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (412 мг, 505 мкмоль) и ацетат калия (1,24 г, 12,6 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к смеси. Полученную смесь нагревали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали через слой силикагеля. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-циклопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,4 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,34 (с, 12H), 2,85 (м, 1H), 6,98 (дд, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,46 (м, 1H).

### Промежуточное соединение 33



*Стадия а) 5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидин*

**[0855]** К раствору 5-бром-4-хлор-6-циклопропил-пиримидина (20,0 г, 85,7 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли метоксид натрия (4,63 г, 85,7 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл), а образованный осадок собирали фильтрацией с получением 5-бром-4-циклопропил-6-

метокси-пиримидина (19,0 г, 82,9 ммоль, выход 96,83%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (м, 2H), 1,16 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 8,42 (с, 1H).  
ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 229; найдено 229,2.

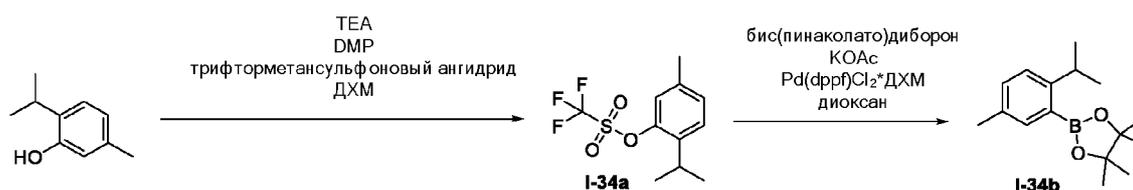
*Стадия b) 4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин*

**[0856]** К смеси 5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидина (19,0 г, 82,9 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (31,6 г, 124 ммоль) и ацетата калия (28,5 г, 290 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (6,77 г, 8,29 ммоль) в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (300 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2 x 50 мл) и фильтровали через слой  $\text{SiO}_2$ . Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , гексан/MTBE в качестве элюента) с получением 4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (6,5 г, 23,5 ммоль, выход 28,4%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,19 (м, 2H), 1,23 (м, 2H), 1,38 (с, 12H), 2,10 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 8,56 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 277,19; найдено 277,2.

### Промежуточное соединение 34



*Стадия a) (2-изопропил-5-метил-фенил)трифторметансульфонат*

**[0857]** К смеси 2-изопропил-5-метил-фенола (1,0 г, 6,66 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (1,35 г, 13,3 ммоль, 1,86 мл) и 4-диметиламинопиридин (41 мг, 332 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до -50 °С, а затем по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфонової кислоты (1,97 г, 6,99 ммоль, 1,17 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (10 мл), воды (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия

и концентрировали *в вакууме* с получением (2-изопропил-5-метил-фенил)трифторметансульфоната (1,5 г, 5,31 ммоль, выход 79,8%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,19 (д, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,10 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,44 (м, 1H).

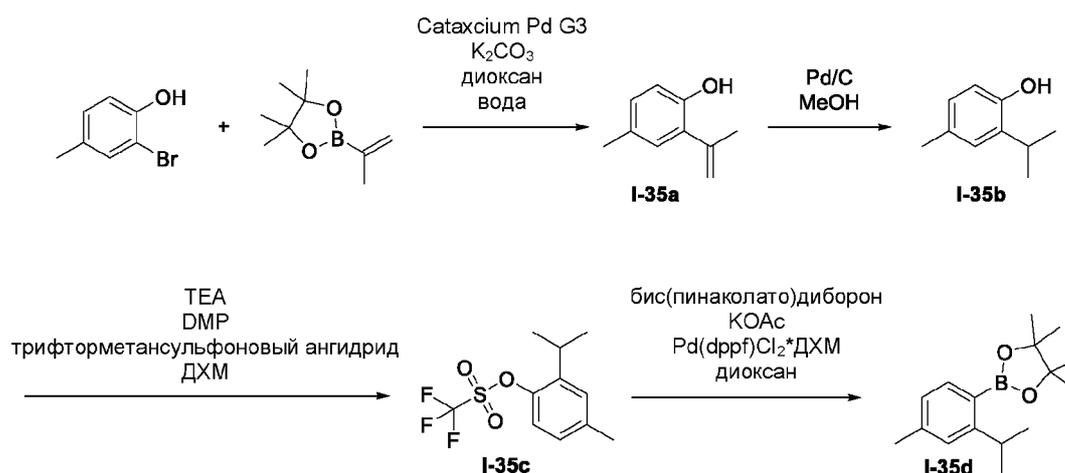
*Стадия b) 2-(2-изопропил-5-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*

**[0858]** (2-Изопропил-5-метил-фенил)трифторметансульфонат (0,70 г, 2,48 ммоль), ацетат калия (730,13 мг, 7,44 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (9,0 мг, 124 мкмоль) и бис(пинаколато)дибор (945 мг, 3,72 ммоль) растворяли в диоксане (25 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-8 мин 50-75% воды - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-5-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,15 г, 577 мкмоль, выход 23,3%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (д, 6H), 1,29 (с, 12H), 2,24 (с, 3H), 3,56 (м, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,40 (с, 1H).

ГХМС: [M]<sup>+</sup> m/z: расчит. 260,19; найдено 260,2.

### Промежуточное соединение 35



*Стадия a) 2-изопропенил-4-метил-фенол*

**[0859]** 2-Бром-4-метил-фенол (6,00 г, 32,1 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (8,09 г, 48,1 ммоль), карбонат калия (8,87 г, 64,2 ммоль) и cataCXium<sup>®</sup> A Pd G3 (0,10 г, 641 мкмоль) растворяли в диоксане (80 мл) и воде (10 мл). Полученную смесь

вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (120 мл) и водой (80 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (30 мл) и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; градиент гексаны - МТВЕ) с получением 2-изопропил-4-метил-фенола (3,0 г, 20,2 ммоль, 63,10%) в виде светло-желтого масла. Чистота 97% по ЖХМС, но молекулярный ион не обнаружен.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,05 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 5,04 (м, 2H), 6,69 (м, 1H), 6,87 (м, 2H), 9,11 (с, 1H).

*Стадия b) 2-изопропил-4-метил-фенол*

**[0860]** 2-Изопропил-4-метил-фенол (3,00 г, 20,2 ммоль) добавляли к суспензии палладия, 10% на угле, (2,15 г) в MeOH (150 мл). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли водородом. Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-изопропил-4-метил-фенола (2,80 г, 18,6 ммоль, выход 92,1%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,10 (д, 6H), 2,15 (с, 3H), 3,13 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 8,91 (шир., 1H).

*Стадия c) (2-изопропил-4-метил-фенил) трифторметансульфонат*

**[0861]** К раствору 2-изопропил-4-метил-фенола (2,80 г, 18,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триэтиламин (2,83 г, 28 ммоль, 3,90 мл) и 4-диметиламинопиридин (228 мг, 1,86 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до -50 °С с последующим добавлением по каплям ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (5,52 г, 19,6 ммоль, 3,29 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл), воды (50 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением (2-изопропил-4-метил-фенил)трифторметансульфоната (4,50 г, 15,9 ммоль, выход 85,5%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,19 (д, 6H), 2,32 (с, 3H), 3,10 (м, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,36 (с, 1H).

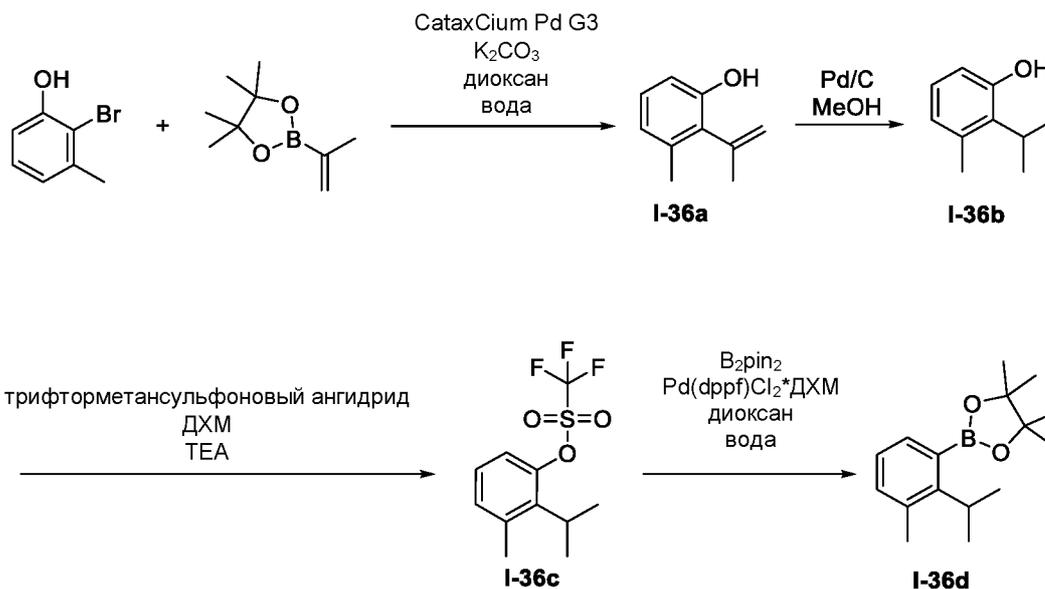
*Стадия d) 2-(2-изопропил-4-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*

**[0862]** (2-Изопропил-4-метил-фенил)трифторметансульфонат (5,70 г, 20,19 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (10,3 г, 40,4 ммоль), ацетат калия (5,95 г, 60,6 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (0,30 г, 404 мкмоль) смешивали в диоксане (120 мл) в инертной атмосфере. Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>; градиент гексан - МТВЕ) с получением 2-(2-изопропил-4-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,00 г, 3,84 ммоль, выход 19,0%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (д, 6H), 1,35 (с, 12H), 2,35 (с, 3H), 3,69 (м, 1H), 6,99 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 261,24; найдено 261,2.

### Промежуточное соединение 36



### *Стадия а) 2-изопропенил-3-метил-фенол*

**[0863]** Смесь воды (2 мл) и диоксана (8 мл) вакуумировали и обратно наполняли аргоном, затем добавляли 2-бром-3-метил-фенол (500 мг, 2,67 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (674 мг, 4,01 ммоль), cataCXium<sup>®</sup> A Pd G3 (146 мг, 200 мкмоль) и карбонат калия (1,11 г, 8,02 ммоль) в атмосфере аргона в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл)

и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; МТВЕ - н-гексан, 1 : 9, R<sub>f</sub> = 0,5) с получением 2-изопропенил-3-метил-фенола (350 мг, 2,36 ммоль, выход 88,34%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,00 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 5,03 (с, 1H), 5,32 (шир., 1H), 5,50 (с, 1H), 6,75 (м, 2H), 7,05 (м, 1H).

ГХМС: [M]<sup>+</sup> m/z: расчит. 148,09; найдено 148,1.

*Стадия b) 3-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)фенол*

**[0864]** К раствору 2-изопропенил-3-метил-фенола (350 мг, 2,36 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd, 10% на угле (25 мг). Реакционную смесь гидрировали при атмосферном давлении при 40 °С в течение 15 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением 3-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)фенола (310 мг, 2,06 ммоль, выход 87,3%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (д, 6H), 2,34 (с, 3H), 3,31 (м, 1H), 4,55 (шир., 1H), 6,57 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,95 (м, 1H).

*Стадия c) (2-изопропил-3-метил-фенил)трифторметансульфонат*

**[0865]** К раствору 2-изопропил-3-метил-фенола (140 мг, 932 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TEA (217 мг, 2,14 ммоль), а полученную смесь охлаждали до 0 °С. Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (394 мг, 1,40 ммоль, 235 мкл) добавляли по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 14 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением (2-изопропил-3-метил-фенил)трифторметансульфоната (200 мг, 709 мкмоль, выход 76,0%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (д, 6H), 2,43 (с, 3H), 3,44 (м, 1H), 7,12 (м, 3H).

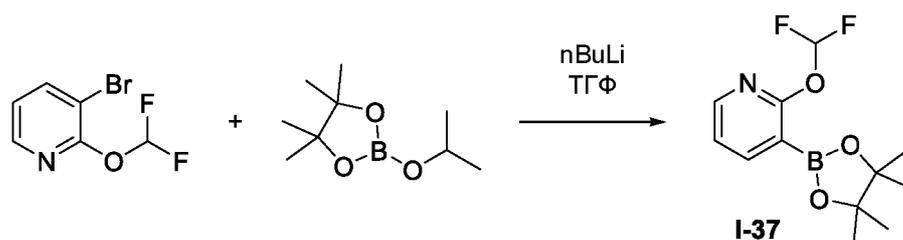
*Стадия d) 2-(2-изопропил-3-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*

**[0866]** Диоксан (50 мл) вакуумировали и обратно наполняли аргоном, затем добавляли (2-изопропил-3-метил-фенил)трифторметансульфонат (2,30 г, 8,15 ммоль), бис(пинаколато)дибор (5,17 г, 20,4 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (665 мг, 815 мкмоль) в атмосфере аргона в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 ×

50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта (2,5 г), который очищали -колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>; CHCl<sub>3</sub> - н-гексан, 1:1, R<sub>f</sub>≈0,5) с получением 2-(2-изопропил-3-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,40 г, 5,38 ммоль, выход составляет 66,0%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (м, 15H), 2,35 (с, 3H), 3,42 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,41 (м, 1H).

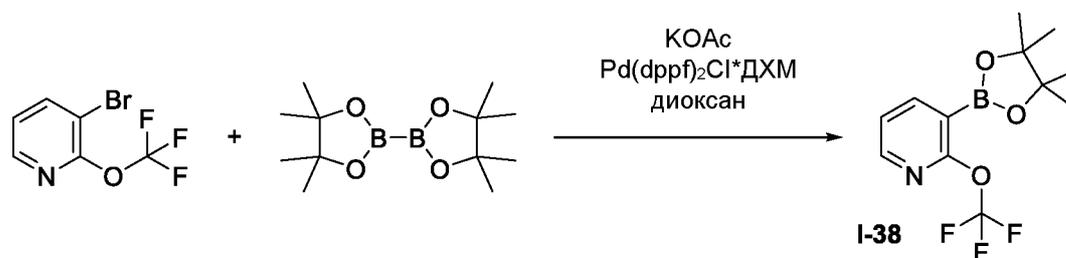
### Промежуточное соединение 37



*Стадия а) 2-(дифторметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин [0867]* К раствору 3-бром-2-(дифторметокси)пиридина (2,0 г, 8,93 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,32 г, 17,9 ммоль) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий, 2,5М в гексане, (5,36 мл, 13,4 ммоль) в инертной атмосфере при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 4 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (25 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-(дифторметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (2,5 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ГХМС (ИЭР): [M]<sup>+</sup> m/z: расчит. 271,12; найдено 271,1.

### Промежуточное соединение 38



*Стадия а) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)пиридина*

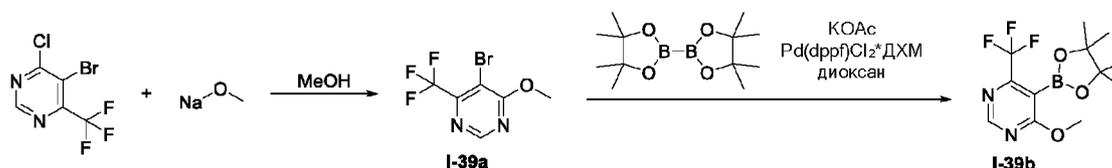
**[0868]** 3-Бром-2-(трифторметокси)пиридин (1,0 г, 4,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,57 г, 6,20 ммоль), ацетат калия (1,01 г, 10,3 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (67,5 мг, 82,7 мкмоль) последовательно добавляли к дегазированному диоксану (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)пиримидина (1,19 г, выход 100%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (с, 12H), 7,19 (м, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,36 (м, 1H).

ГХМС: [M]<sup>+</sup> m/z: расчит. 289,11; найдено 289; Rt = 6,54.

### Промежуточное соединение 39



*Стадия а) 5-бром-4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин*

**[0869]** К раствору 5-бром-4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина (1,5 г, 5,74 ммоль) в MeOH (10 мл) метоксид натрия (310 мг, 5,74 ммоль) добавляли при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с водой (20 мл) и фильтровали с получением 5-бром-4-метокси-6-(трифторметил)пиримидина (850 мг, 3,31 ммоль, выход 57,6%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,12 (с, 3H), 8,73 (с, 1H).

*Стадия б) 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидин*

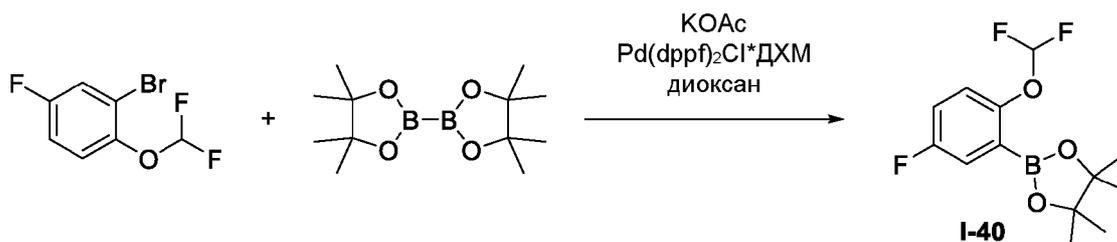
**[0870]** К смеси 5-бром-4-метокси-6-(трифторметил)пиримидина (850 мг, 3,31 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,09 г, 4,30 ммоль) и ацетата калия (974 мг, 9,92 ммоль) в диоксане (15 мл) в инертной атмосфере аргона добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (270 мг, 330 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2 x 10 мл) и фильтровали через слой SiO<sub>2</sub>.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>; градиент гексан – МТВЕ) с получением 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидина (400 мг, 1,32 ммоль, выход 39,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (с, 12H), 4,03 (с, 3H), 8,86 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 305,12; найдено 305,1; Rt = 3,29.

#### Промежуточное соединение 40

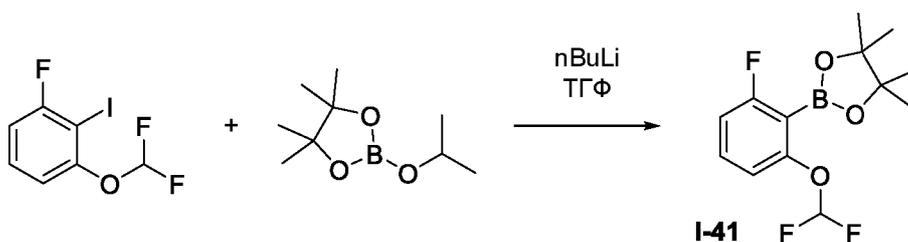


Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-5-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

[0871] К раствору 2-бром-1-(дифторметокси)-4-фтор-бензола (1,05 г, 4,36 ммоль) в диоксане (10 мл) последовательно добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,22 г, 4,79 ммоль), ацетат калия (855 мг, 8,71 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (178 мг, 218 мкмоль) в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (40 мл), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-[2-(дифторметокси)-5-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,5 г, неочищенный) в виде темно-коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (с, 12H), 6,45 (т, 1H), 7,09 (м, 2H), 7,38 (м, 1H).

#### Промежуточное соединение 41



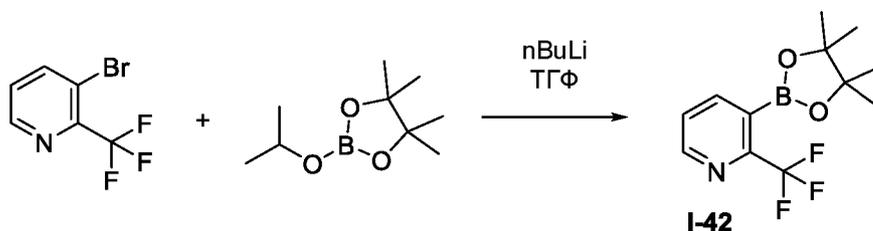
Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-6-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

### диоксаборолан

**[0872]** К раствору 1-(дифторметокси)-3-фтор-2-иод-бензола (0,45 г, 1,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий, 2,5М раствор в гексане (0,81 мл, 2,03 ммоль) при -80 °С с последующим добавлением 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (436 мг, 2,34 ммоль, 478 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при от -80 до -30 °С. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали гексаном (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-[2-(дифторметокси)-6-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,20 г, 694 мкмоль, выход 44,4%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (с, 12H), 6,48 (т, 1H), 6,89 (м, 2H), 7,33 (м, 1H).

### Промежуточное соединение 42

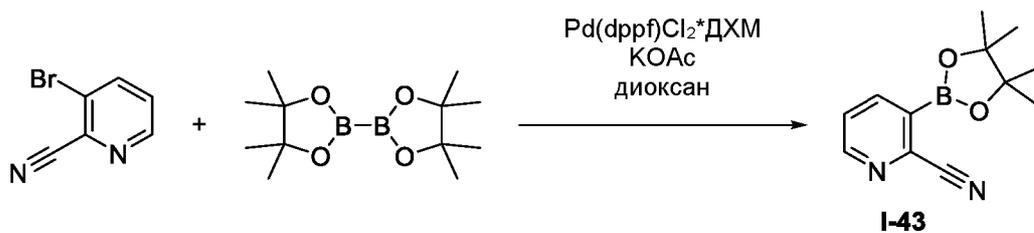


Стадия а) синтез 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина

**[0873]** К раствору 3-бром-2-(трифторметил)пиридина (1,49 г, 6,59 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,45 г, 13,2 ммоль, 2,69 мл) в безводном ТГФ (40 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий, 2,5 М в гексане, (3,96 мл, 9,89 ммоль) при -78 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при -78 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (2,2 г, неочищенный) в виде желтой жидкости, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (с, 12H), 7,43 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 274,14; найдено 274,0.

### Промежуточное соединение 43

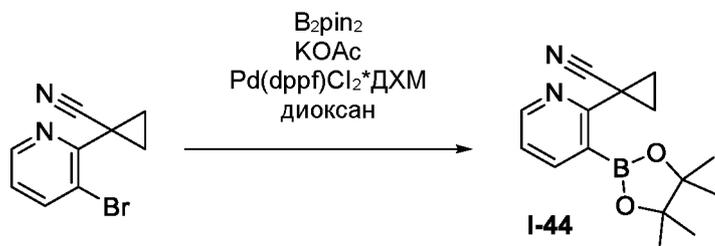


Стадия а) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрил

**[0874]** 3-Бромпиридин-2-карбонитрил (1,50 г, 8,20 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,75 г, 14,8 ммоль), ацетат калия (2,41 г, 24,6 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (134 мг, 164 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к дегазированному диоксану (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (2,5 г, неочищенный) в виде красного масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (с, 12H), 7,45 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,71 (м, 1H).

#### Промежуточное соединение 44



Стадия а) 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]циклопропанкарбонитрил

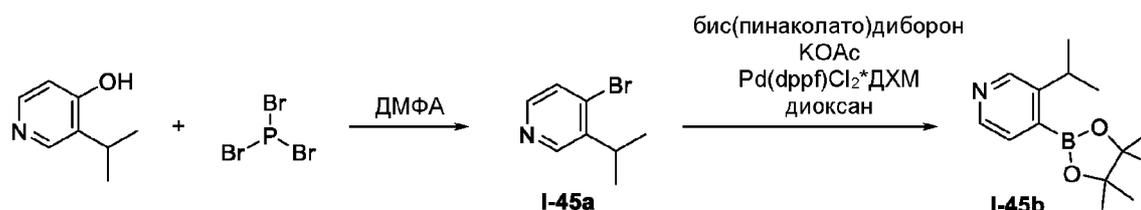
**[0875]** 1-(3-Бром-2-пиридил)циклопропанкарбонитрил (1,50 г, 6,72 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,88 г, 7,40 ммоль) и ацетат калия (1,32 г, 13,45 ммоль) смешивали в диоксане (10 мл). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли Ar. Добавляли бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (548 мг, 672 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли МТВЕ (100 мл), фильтровали через слой SiO<sub>2</sub> и промывали водой (150 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)-2-пиридил]циклопропанкарбонитрила (1,80 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23 (с, 12H), 1,65 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 8,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 271,18; найдено 271,2.

### Промежуточное соединение 45



#### *Стадия а) 4-бром-3-изопропил-пиридин*

**[0876]** К раствору 3-изопропилпиридин-4-ола (5,0 г, 36,5 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли трибромфосфан (14,8 г, 54,7 ммоль, 5,14 мл). Когда образование пузырьков прекращалось, суспензию выливали в ледяную воду при интенсивном перемешивании. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в насыщенном растворе  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали МТВЕ (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перегоняли при пониженном давлении (0,40 мбар, 45 °С) с получением 4-бром-3-изопропил-пиридина (3,2 г, 16,0 ммоль, выход 43,9%) в виде светло-желтой жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (д, 6H), 3,32 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,46 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 199,0; найдено 199.

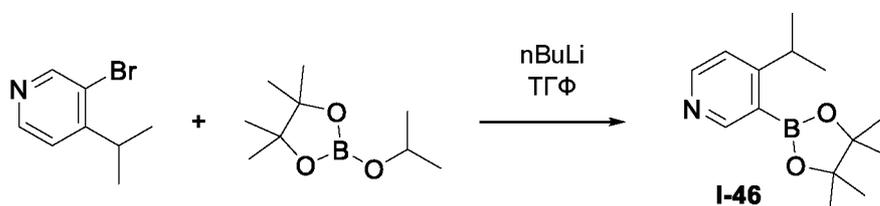
#### *Стадия б) 3-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин*

**[0877]** 4-Бром-3-изопропил-пиридин (3,2 г, 16,0 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (6,09 г, 24,0 ммоль), ацетат калия (3,92 г, 40,0 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (1,31 г, 1,60 ммоль) растворяли в диоксане (8 мл) в инертной атмосфере. Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (40 мл) и промывали водой (3 x 15 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (2,5 г, неочищенный) в виде

коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21 (с, 12H), 1,33 (д, 6H), 2,92 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 8,41 (м, 2H).

### Промежуточное соединение 46

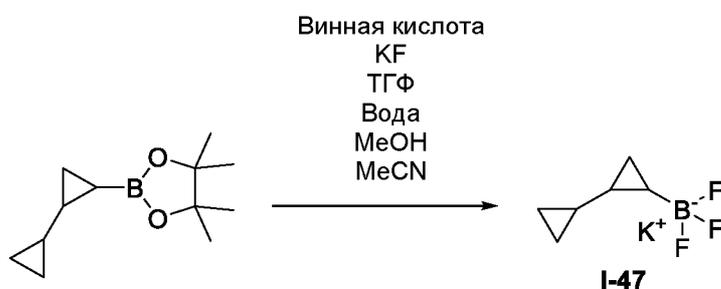


*Стадия а) 4-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин*

**[0878]** К раствору 3-бром-4-изопропил-пиридина (1,00 г, 5,00 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли по каплям 2,5М раствор н-бутилита в гексане (2,6 мл, 6,50 ммоль) в инертной атмосфере при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$ , затем по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,39 г, 7,50 ммоль, 1,53 мл) Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, постепенно повышая температуру до  $20^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь гасили водой (10 мл), разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (10 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 47% воды - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x19 мм, 5 мкм) с получением 4-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,17 г, 688 мкмоль, выход 13,76%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,17 (д, 6H), 1,32 (с, 12H), 3,54 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,65 (с, 1H).

### Промежуточное соединение 47



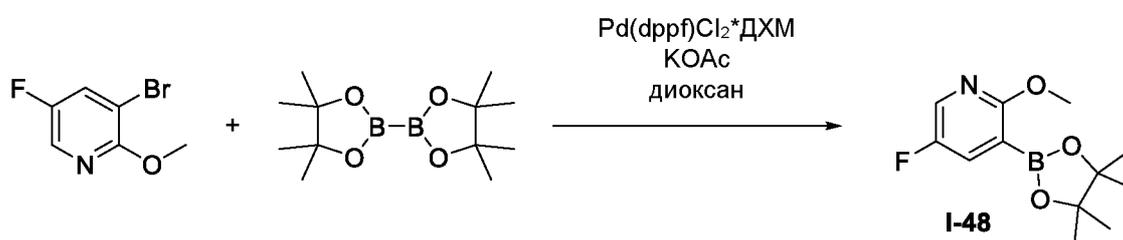
*Стадия а) (2-циклопропилциклопропил)-трифтор-боранид*

**[0879]** К раствору 2-(2-циклопропилциклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (400 мг, 1,92 ммоль) в MeOH (4 мл) и MeCN (4 мл) добавляли KF (447 мг,

7,69 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 мин. Винную кислоту (865 мг, 5,77 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали в течение 0,1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (5 мл). Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением 150 мг неочищенного продукта, который растирали с  $\text{CHCl}_3$  (10 мл). Осадок фильтровали и сушили *в вакууме* с получением [1,1'-би(циклопропан)]-2-илтрифторбората калия (170 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии как есть.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0,18 - 0,37 (м, 7H), 0,67 (м, 2H).

### Промежуточное соединение 48

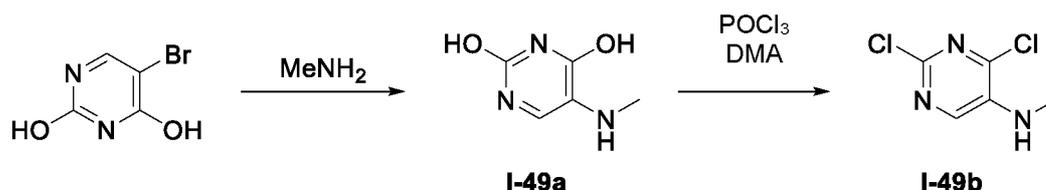


*Стадия а) 5-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин*  
**[0880]** 3-Бром-5-фтор-2-метокси-пиридин (500 мг, 2,43 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем обратно дважды наполняли аргоном. Добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (924 мг, 3,64 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (198 мг, 243 мкмоль) и ацетат калия (715 мг, 7,28 ммоль, 455 мкл) в атмосфере аргона к смеси. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли  $\text{EtOAc}$  (5 мл) и гексаном (5 мл), фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением 5-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (720 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 (с, 12H), 3,90 (с, 3H), 7,68 (м, 1H), 8,01 (м, 1H).

ГХМС: [M] m/z: рассчит. 253,13; найдено 253,1.

### Промежуточное соединение 49



*Стадия а) 5-(метиламино)пиримидин-2,4-диол*

**[0881]** Смесь 5-бромпиримидин-2,4-диола (100 г, 522 ммоль) и метиламина, 2М в метаноле (556 мл) перемешивали при 60 °С в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли охлажденной льдом H<sub>2</sub>O, образованный осадок фильтровали и сушили на воздухе с получением 5-(метиламино)пиримидин-2,4-диола (45,0 г, 319 ммоль, выход 60,9%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 2,49 (с, 3H), 2,49 (шир., 1H), 6,18 (с, 1H), 10,19 (шир., 1H), 11,06 (шир., 1H).

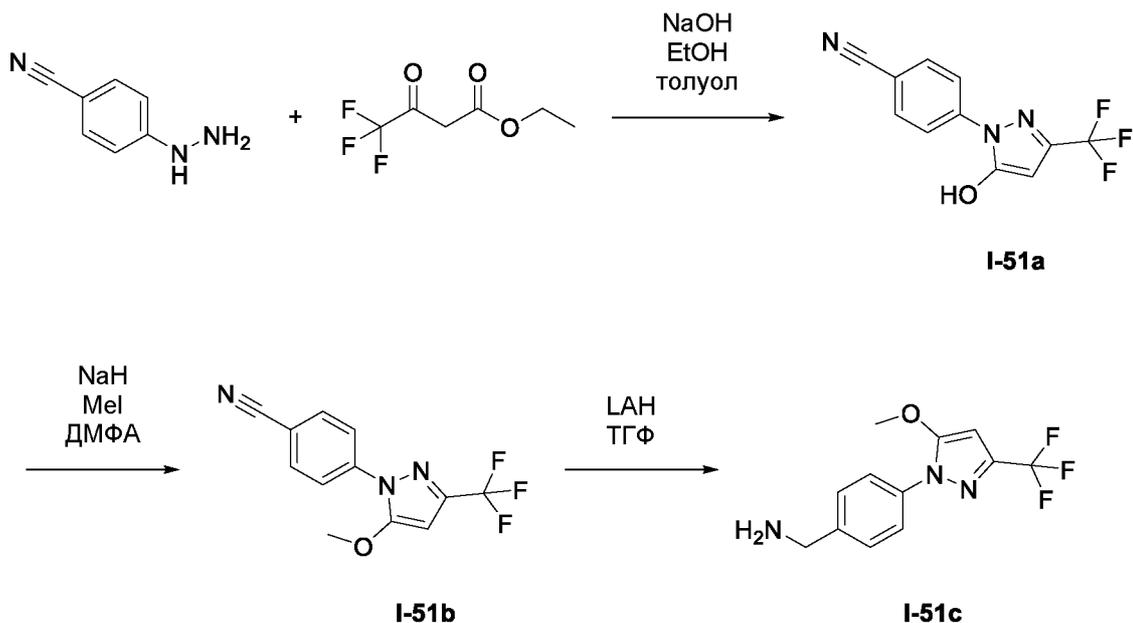
*Стадия б) 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин*

**[0882]** 5-(Метиламино)пиримидин-2,4-диол (45,0 г, 319 ммоль) и фосфорилхлорид (175,8 г, 1,15 моль) смешивали вместе. К полученной смеси медленно добавляли диметиланилин (17,6 г, 145 ммоль, 18,4 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали при 101 °С в течение 12 ч, а затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), охлажденным льдом. Полученную смесь подщелачивали NaHCO<sub>3</sub> до pH ≈ 7 и перемешивали в течение 40 мин. Образованный осадок фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали H<sub>2</sub>O и подвергали очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; CHCl<sub>3</sub>-ACN) с получением 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (26,0 г, 146 ммоль, выход 45,8%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 2,80 (с, 3H), 8,07 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 177,99; найдено 177,8; Rt = 0,92.

**Промежуточное соединение 51**



*Стадия а: Синтез 4-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила*

**[0883]** К раствору 4-гидразинобензонитрила (4,00 г, 23,6 ммоль, соль HCl) в EtOH (130 мл) добавляли гидроксид натрия (943 мг, 23,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем добавляли этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (5,21 г, 28,3 ммоль, 4,14 мл) в EtOH (20,0 мл). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в толуоле (200 мл) и добавляли каталитическое количество п-толуолсульфоновой кислоты. Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением 4-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (4,60 г, 18,2 ммоль, выход 77,04%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,98 (с, 1H), 7,98 (с, 4H), 13,01 (шир., 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 254,05; найдено 254,0.

*Стадия б: Синтез 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила*

**[0884]** К раствору 4-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (4,60 г, 18,2 ммоль) в ДМФА (20,0 мл) добавляли гидрид натрия (479 мг, 19,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К полученной смеси по каплям добавляли метилиодид (3,09 г, 21,8 ммоль, 1,36 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в смесь лед-вода (60 мл). Образованный осадок

фильтровали и растворяли в EtOAc (30,0 мл). Полученный раствор промывали водой (15,0 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (4,00 г), который очищали перекристаллизацией из гексана (30,0 мл), с получением 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (3,00 г, 11,2 ммоль, 61,79%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  4,04 (с, 3H), 6,54 (с, 1H), 7,91 (д, 2H), 8,00 (д, 2H).

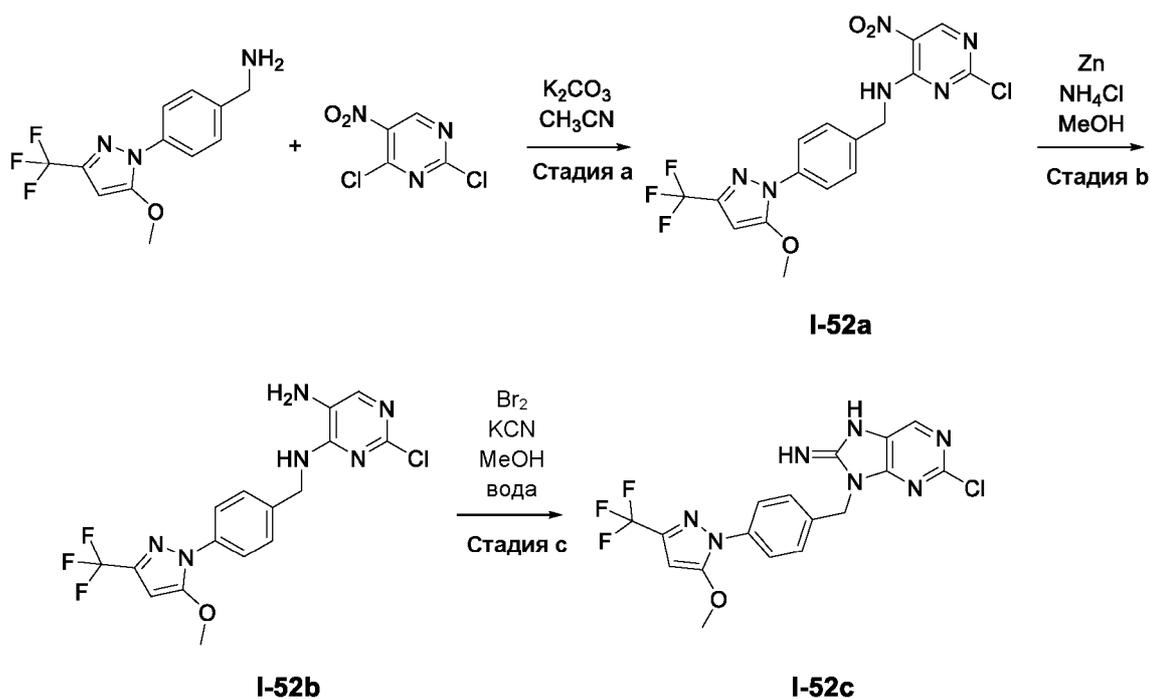
ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 268,07; найдено 268,0.

*Стадия с: Синтез 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанамина (I-51c)*

**[0885]** К суспензии добавляли литийалюминийгидрид (289 мг, 8,53 ммоль) в ТГФ (50,0 мл), раствор 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (2,24 г, 7,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили водой (1,00 мл). Твердое вещество фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанамина (1,50 г, 5,53 ммоль, выход 77,8%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 272,11; найдено 272,2.

### Промежуточное соединение 52



Стадия a: Синтез 2-хлор-N-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-

*ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина*

**[0886]** Синтез исходного (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамина описан в промежуточном соединении 51.

**[0887]** Карбонат калия (4,03 г, 29,2 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси [4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина (5,00 г, 19,4 ммоль) и 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (3,77 г, 19,4 ммоль) в ACN (300 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (7,00 г, 16,3 ммоль, выход 84,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 429,07; найдено 429,0.

*Стадия b: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[0888]** К перемешиваемой смеси 2-хлор-N-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (7,00 г, 16,3 ммоль) и хлорида аммония (13,1 г, 245 ммоль) в MeOH (500 мл) порциями добавляли порошок цинка (8,54 г, 131 ммоль) при -10 – 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между ДХМ (600 мл) и водой (250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (5,00 г, 12,5 ммоль, 76,8%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 399,11; найдено 399,0.

*Стадия c: синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

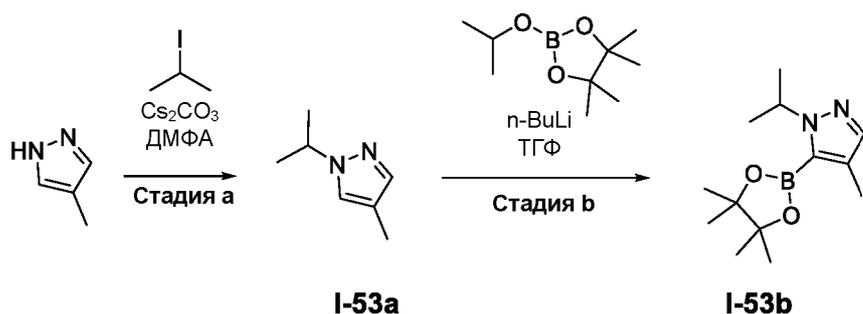
**[0889]** BrCN (3,98 г, 37,6 ммоль) порциями добавляли к раствору 2-хлор-N4-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (5,00 г, 12,5 ммоль) в MeOH (250 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 72 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТВЕ (200 мл). Твердые вещества фильтровали и распределяли между EtOAc (400 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент ацетонитрил - метанол) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (2,00 г, 4,72 ммоль, выход 37,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,96 (с, 3H), 5,32 (с, 2H), 6,42 (с, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,60 (д, 2H), 8,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 424,09; найдено 424,0.

### Промежуточное соединение 53



#### *Стадия а: Синтез 1-изопропил-4-метил-пиразола*

**[0890]** Смесь 4-метил-1Н-пиразола (5,00 г, 60,9 ммоль), изопропилиодида (20,7 г, 122 ммоль, 12,2 мл) и карбоната цезия (39,7 г, 122 ммоль) в ДМФА (200 мл) перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в охлажденную льдом воду (300 мл) и экстрагировали МТВЕ (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-изопропил-4-метил-пиразола (6,20 г, 49,9 ммоль, выход 82,0%) в виде желтой жидкости, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (д, 6H), 2,03 (с, 3H), 4,34 – 4,43 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,26 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 125,13; найдено 125,0.

#### *Стадия b: Синтез 1-изопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (I-53b)*

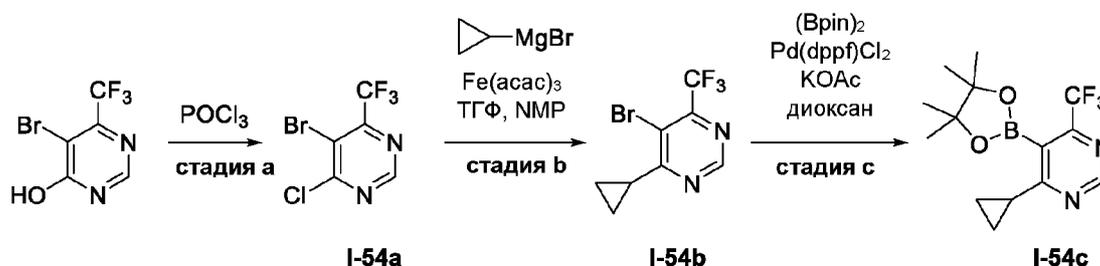
**[0891]** н-Бутиллитий (2,5 М, 40,0 мл) добавляли по каплям к раствору 1-изопропил-4-метил-пиразола (6,20 г, 49,9 ммоль) в ТГФ (120 мл) при -40 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0 °С и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78 °С. 2-Изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (18,6 г, 99,9 ммоль, 20,4 мл) добавляли к реакционной смеси при -78 °С.

Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при данной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением охлажденного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) по каплям и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиент гексан –  $\text{EtOAc}$ ) с получением 1-изопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (8,00 г, 32,0 ммоль, выход 64,1%) в виде желтой жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,31 (с, 12H), 1,44 (д, 6H), 2,20 (с, 3H), 5,00 – 5,09 (м, 1H), 7,31 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 251,23; найдено 251,2.

### Промежуточное соединение 54



*Стадия а: Синтез 5-бром-4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина*

**[0892]** 5-Бром-6-(трифторметил)пиримидин-4-ол (4,00 г, 16,5 ммоль) смешивали с фосфорилхлоридом (5,05 г, 32,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 101 °С в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (150 мл). Полученную смесь экстрагировали хлороформом ( $2 \times 80$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина (4,00 г, 15,3 ммоль, выход 92,94%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,00 (с, 1H).

ГХМС:  $[\text{M}]^+$  m/z: рассчит. 261,89 и 259,90; найдено 262 и 260.

*Стадия b: Синтез 5-бром-4-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидина*

**[0893]** Циклопропилмагнийбромид (21,1 ммоль, 17,5 мл, 1,21 М в ТГФ) добавляли по каплям к раствору трис(ацетилацетонато)железа(III) (730 мг, 2,07 ммоль) и 5-бром-4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина (2,70 г, 10,3 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и N-Метил-2-пирролидоне (2,5 мл) при 0 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и

экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент гексан-МТВЕ) с получением 5-бром-4-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидина (1,40 г, 5,24 ммоль, выход 50,8%) в виде белого твердого вещества.

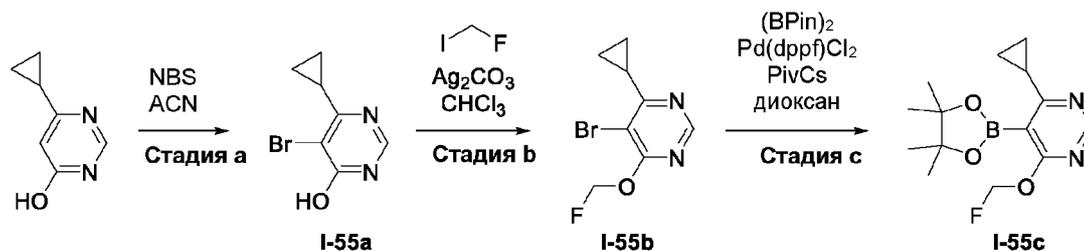
**[0894]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 – 1,39 (м, 4H), 2,69 – 2,81 (м, 1H), 8,94 (с, 1H).

*Стадия с: Синтез 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидина (I-53с)*

**[0895]** К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (357 мг, 1,40 ммоль), 5-бром-4-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидина (250 мг, 936,17 мкмоль) и ацетата калия (276 мг, 2,81 ммоль) в дегазированном диоксане (10 мл) бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (76,5 мг, 93,6 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 95 °С в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент гексан-МТВЕ) с получением 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидина (330 мг, неочищенный) в виде коричневой жидкости, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 315,18; найдено 315,2.

### Промежуточное соединение 55



*Стадия а: Синтез 5-бром-6-циклопропил-пиримидин-4-ола*

**[0896]** N-Бромсукцинимид (2,75 г, 15,4 ммоль) порциями добавляли к раствору 6-циклопропилпиримидин-4-ола (2,00 г, 14,7 ммоль) в ACN (14,7 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водным раствором тиосульфата (5 % масс.). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 5-бром-6-циклопропил-пиримидин-4-ола (2,60 г, 12,1 ммоль, выход

82,3%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,95 – 1,05 (м, 4H), 2,31 – 2,35 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 12,75 (шир., 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 214,98; найдено 215,0.

*Стадия b: Синтез 5-бром-4-циклопропил-6-(фторметокси)пиримидина*

**[0897]** 5-Бром-6-циклопропил-пиримидин-4-ол (900 мг, 4,19 ммоль), фториодметан (3,00 г, 18,8 ммоль) и карбонат серебра (1,05 г, 6,28 ммоль) смешивали в хлороформе (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиент дихлорметан -  $\text{EtOAc}$ ) с получением 5-бром-4-циклопропил-6-(фторметокси)пиримидина (350 мг, 1,42 ммоль, выход 33,9%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,12 – 1,16 (м, 2H), 1,19 – 1,23 (м, 2H), 2,54 – 2,60 (м, 1H), 6,11 (д, 2H,  $\text{CH}_2\text{F}$ ), 8,49 (с, 1H).

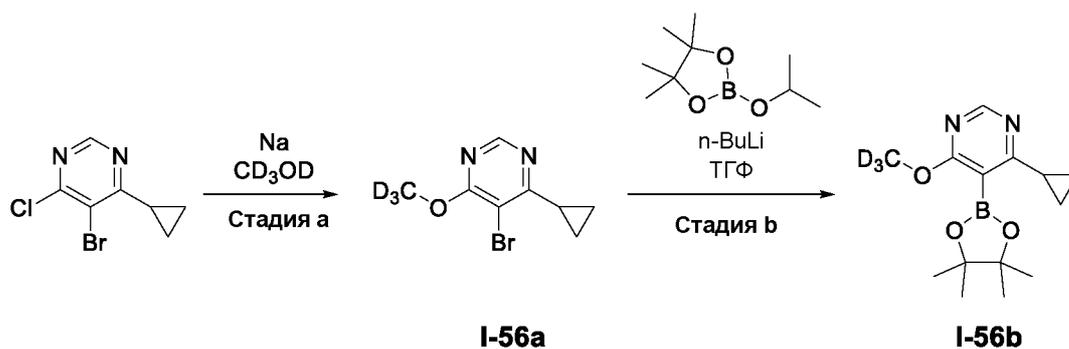
ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 247,00; найдено 247,0.

*Стадия c: Синтез 4-циклопропил-6-(фторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина*

**[0898]** Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (33,0 мг, 40,5 мкмоль) добавляли к смеси 5-бром-4-циклопропил-6-(фторметокси)пиримидина (200 мг, 810 мкмоль), пивалата цезия (322 мг, 1,38 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (308 мг, 1,21 ммоль) в дегазированном диоксане (3,0 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-циклопропил-6-(фторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (700 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 295,17; найдено 295,2.

**Промежуточное соединение 56**



*Стадия а: Синтез 5-бром-4-циклопропил-6-(тридейтериометокси)пиримидина*

**[0899]** Натрий (325 мг, 14,1 ммоль) порциями добавляли к тщательно перемешиваемому тридейтерио(дейтериоокси)метану (23,2 г, 642 ммоль, 26,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С. 5-бром-4-хлор-6-циклопропил-пиримидин (3,00 г, 12,9 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-4-циклопропил-6-(тридейтериометокси)пиримидина (2,80 г, 12,1 ммоль, выход 93,9%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 – 1,10 (м, 2H), 1,14 – 1,20 (м, 2H), 2,47 – 2,55 (м, 1H), 8,42 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 232,02; найдено 232,2.

*Стадия b: Синтез 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(тридейтериометокси)пиримидина*

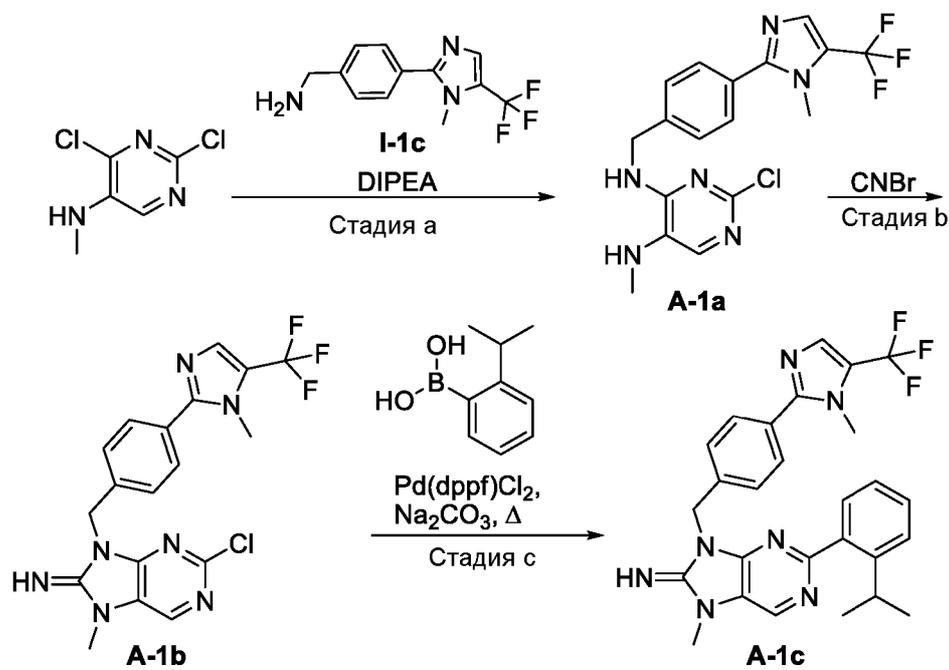
**[0900]** 5-Бром-4-циклопропил-6-(тридейтериометокси)пиримидин (2,80 г, 12,1 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,14 г, 16,9 ммоль, 3,45 мл) смешивали в ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор охлаждали до -80 °С. n-Бутиллитий (18,1 ммоль, 7,24 мл, 2,5 М в гексане) добавляли по каплям к раствору -80 °С. Реакционную смесь перемешивали при -80 °С в течение 3 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент гексан - МТВЕ) с получением 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(тридейтериометокси)пиримидина (800

мг, 2,87 ммоль, выход 23,8%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 – 1,00 (м, 2H), 1,13 – 1,19 (м, 2H), 1,38 (с, 12H), 2,04 – 2,10 (м, 1H), 8,55 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 280,19; найдено 280,2.

### Пример А-1



Стадия а) 2-хлор-N5-метил-N4-(4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)пиримидин-4,5-диамин (A-1a)

**[0901]** DIPEA (0,93 мл, 0,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (50 мг, 0,28 ммоль) и соединения I-1c (72 мг, 2,93 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80 °С, затем добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединения (100 мг) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 397,33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия б) 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (A-1b)

**[0902]** Бромистый циан (1,1 г, 10,1 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-1a (1 г, 2,52 ммоль) в EtOH (50 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем в течение 12 ч при 80 °С, затем концентрировали, что дало указанное в заголовке соединения (1 г) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 422,40  $[\text{M}$

H]'. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия с) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (A-1c)*

**[0903]** Карбонат натрия (628 мг, 5,93 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (500 мг, 3,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-1b (1 г, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (7 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (194 мг, 0,24 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение растирали с пентаном и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке Sunfire C18 (30 x 150) мм 5 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Соединение с примесями дополнительно очищали СФХ, что дало указанное в заголовке соединение (100 мг, 8%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 506,52 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,23 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,49 (к, J = 5,0 Гц, 3H), 7,37 (м, J = 3,6 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,44 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralcel OD-H (250 x 30 мм), 5 мкм

CO<sub>2</sub>: 75,0%

Совместный растворитель: 25,0% (30 mM метанольный раствор аммиака в метаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

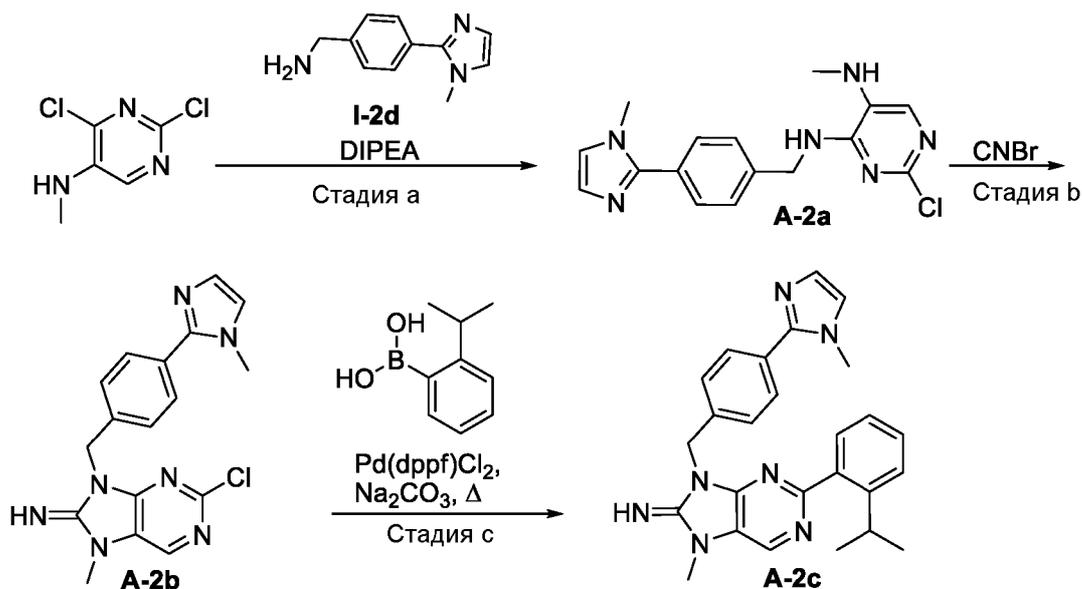
Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 5,1 мин

Загрузка/впрыск: 7,0 мг

**Пример A-2**



*Стадия а) 2-хлор-N5-метил-N4-(4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)пиримидин-4,5-диамин (A-2a)*

**[0904]** DIPEA (2,9 мл, 16,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (508 мг, 2,75 ммоль) и соединения I-2d (700 мг, 2,75 ммоль) в ТГФ (50 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 120 ч при 80 °С, затем концентрировали. Добавляли ледяную воду (40 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (500 мг) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 329,35 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия б) 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (A-2b)*

**[0905]** Бромистый циан (466 мг, 4,4 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-2a (500 мг, 1,1 ммоль) в EtOH (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 ч, затем концентрировали, что дало указанное в заголовке соединение (520 мг) в виде полутвердого вещества. МС (ИЭР+) 354,39 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

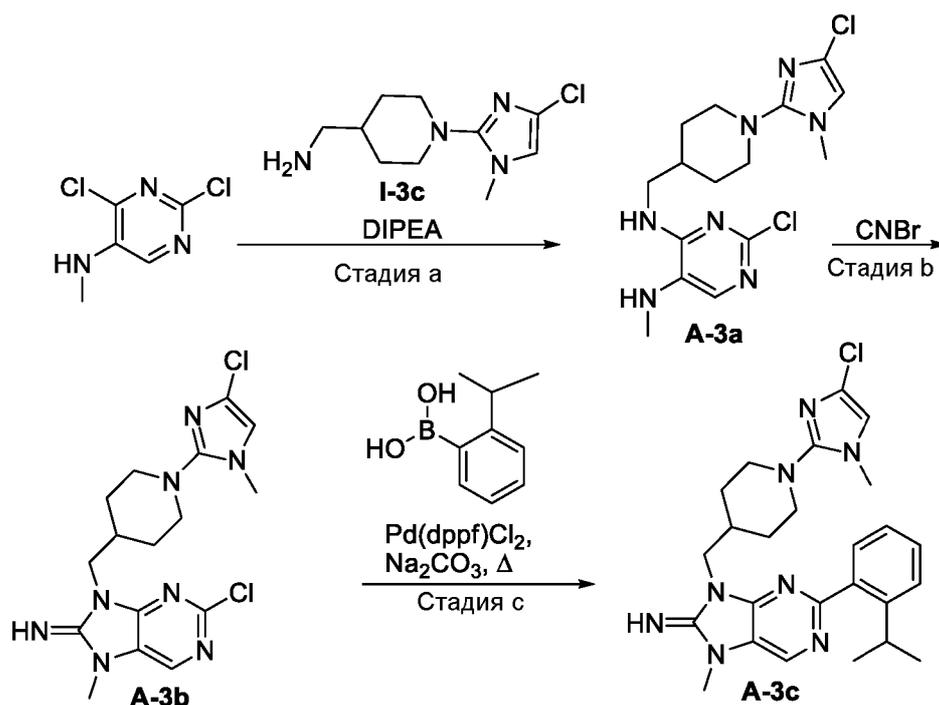
*Стадия в) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (A-2c)*

**[0906]** Карбонат натрия (93 мг, 0,9 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (58 мг, 0,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-2b (500 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (10 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (48 мг, 0,06 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с 30% диэтиловым эфиром в пентане (2 x 10 мл). Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке Sunfire C18 (30×150) мм 5 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (35 мг, 27%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 438,47 [M+ H]<sup>+</sup>.

[0907] <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,24 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,48 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (м, J = 3,4 Гц, 2H), 7,23 (к, J = 3,4 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,44 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример А-3



Стадия а) 2-хлор-N4-((1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамин (A-3a)

[0908] DIPEA (0,81 мл, 5,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (455 мг, 2,50 ммоль) и соединения I-3c (600 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь нагревали при 70 °С в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (40 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали соевым

раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 80% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединение (300 мг, 32%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 370,39 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 2-хлор-9-((1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имин (A-3b)*

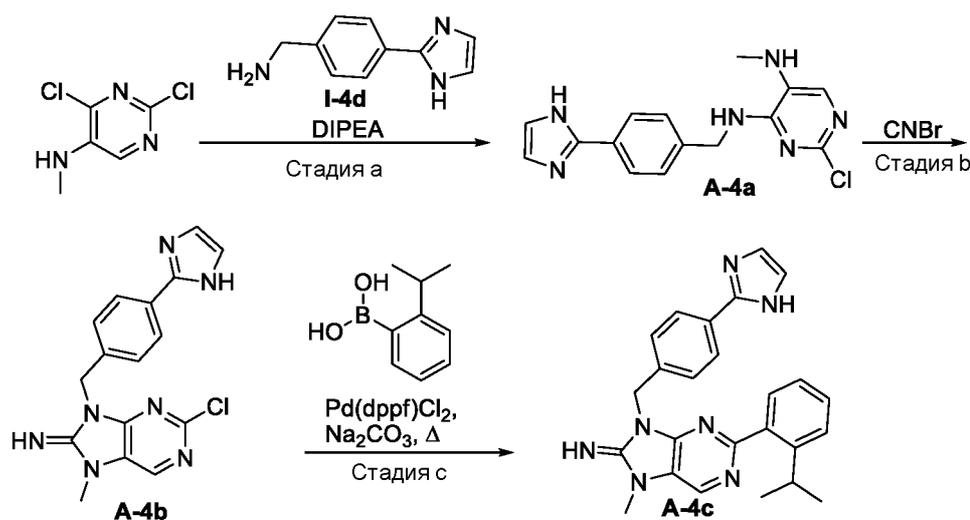
**[0909]** Бромистый циан (160 мг, 1,52 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения А-3а (300 мг, 0,76 ммоль) в EtOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и нагревали при 80 °С в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (350 мг) в виде жидкости. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия c) 9-((1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имин (A-3c)*

**[0910]** Карбонат натрия (155 мг, 1,50 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (144 мг, 0,90 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-3b (350 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (64 мг, 0,1 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл), а объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 10% MeOH / ДХМ. Соединение с примесями очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19X150) мм 5 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>OAc в H<sub>2</sub>O : MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (33 мг, 23%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 479,46 [M+ H]<sup>+</sup>.

**[0911]** <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,18 (с, 1H), 7,50 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,43 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 7,24 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,41 (д, J = 65,7 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,18 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 2,08 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 1,64 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 1,42 (м, J = 6,1 Гц, 2H), 1,18 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример А-4



*Стадия а) N4-(4-(1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-хлор-N5-метилпиримидин-4,5-диамин (A-4a)*  
**[0912]** DIPEA (1,33 мл, 7,70 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (354 мг, 1,91 ммоль) и соединения I-4d (500 мг, 1,91 ммоль) в ДМФА (15 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80 °С. Добавляли ледяную воду (40 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение растирали с 3% MeOH в диэтиловом эфире. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 3-5% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (300 мг, 46%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 315,22 [M+H]<sup>+</sup>.

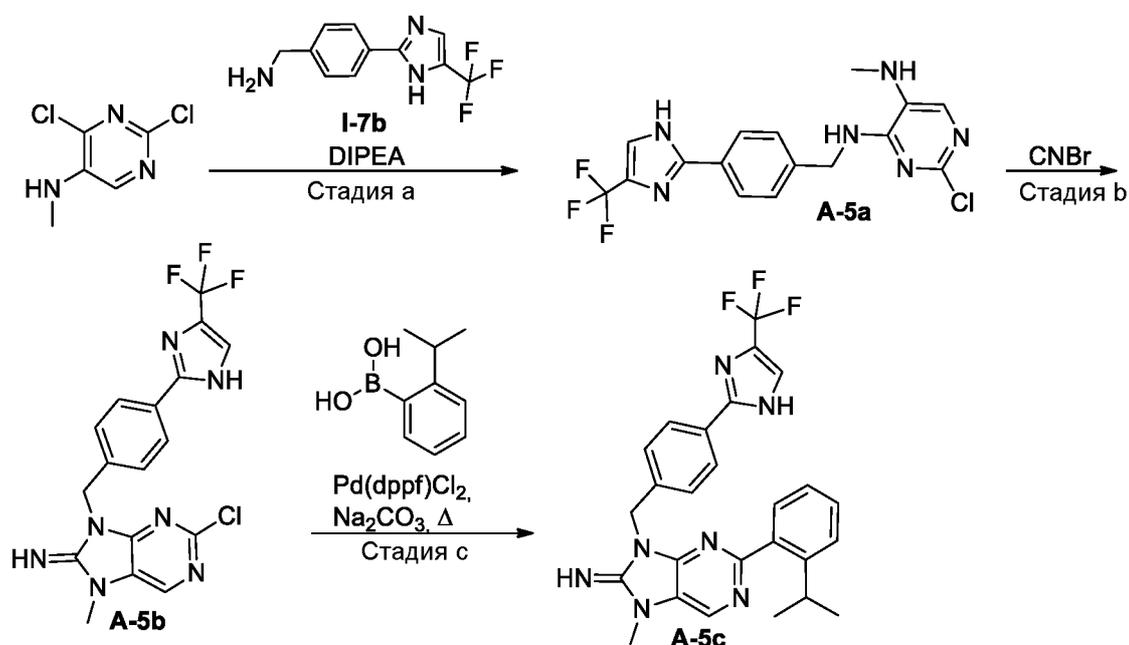
*Стадия б) 9-(4-(1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-хлор-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имин (A-4b)*  
**[0913]** Бромистый циан (310 мг, 2,92 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-4a (250 мг, 0,73 ммоль) в EtOH (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (350 мг) в виде жидкости. ЖХМС (ИЭР+) 340,26 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия с) 9-(4-(1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имин (A-4c)*

**[0914]** Карбонат натрия (142 мг, 1,34 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (126 мг, 0,80 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-4b (350 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (28 мг, 0,04 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл), а объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке Sunfire C18 (30 x 150) мм 5 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (42 мг, 26%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 424,50 [M+ H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,0 Гц, 4H), 7,22 (м, J = 4,1 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,53 (д, J = 19,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,45 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример А-5



Стадия а) 2-хлор-N5-метил-N4-(4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тримидин-4,5-диамин (A-5a)

[0915] DIPEA (2,4 мл, 13,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-7b (600 мг, 2 ммоль) в ДМФА (10 мл) при КТ, добавляли 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (482 мг, 2,7 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при 90 °С. Добавляли EtOAc, а смесь промывали водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (500 мг, 49%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 383,36 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 2-хлор-7-метил-9-(4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-5b)*

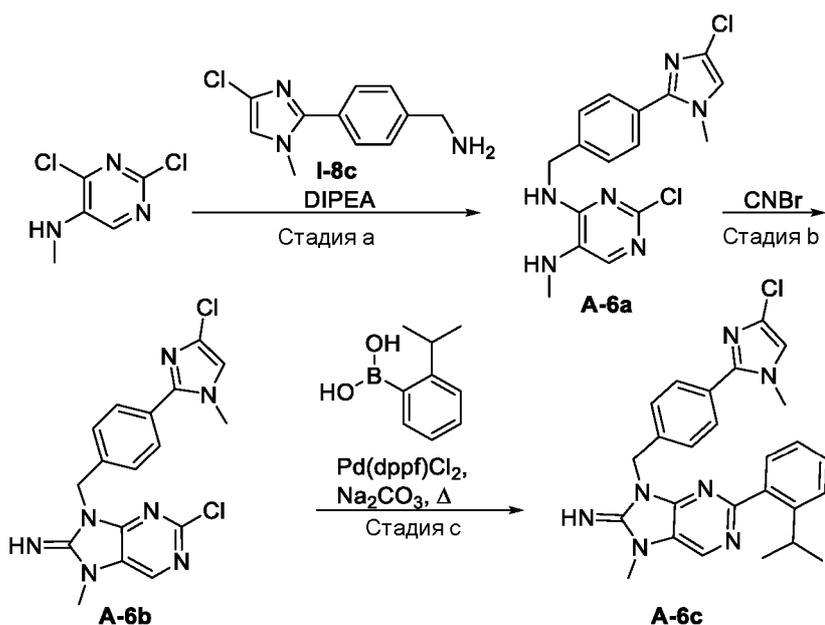
**[0916]** Бромистый циан (432 мг, 4,1 ммоль) добавляли при КТ к перемешиваемому раствору соединения A-5a (400 мг, 0,8 ммоль) в EtOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (500 мг) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 408,35 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия c) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-5c)*

**[0917]** Карбонат натрия (137 мг, 1,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-5b (500 мг, 0,3 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (212 мг, 1,3 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•Добавляли ДХМ, (105 мг, 0,13 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита, фильтрат экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке YMC Trait C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Указанное в заголовке соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19 X 150) мм 5 мкм, используя 0,1% муравьиную кислоту в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (33 мг, 26%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 492,51 [M+ H]<sup>+</sup>.

**[0918]** <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 13,16 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,91 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 7,46 (м, J = 4,1 Гц, 3H), 7,37 (м, J = 3,3 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,43 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

**Пример A-6**



*Стадия а) 2-хлор-N4-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (A-6a)*

**[0919]** DIPEA (3,1 мл, 17,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-8c (700 мг, 3,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) при КТ. Добавляли 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (694 мг, 3,9 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90 °С. Добавляли EtOAc, а смесь промывали водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (700 мг, 60%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 363,38 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2-хлор-9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-6b)*

**[0920]** Бромистый циан (671 мг, 6,3 ммоль) добавляли при КТ к перемешиваемому раствору соединения A-6a (500 мг, 1,3 ммоль) в EtOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (490 мг) в виде полутвердого вещества. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

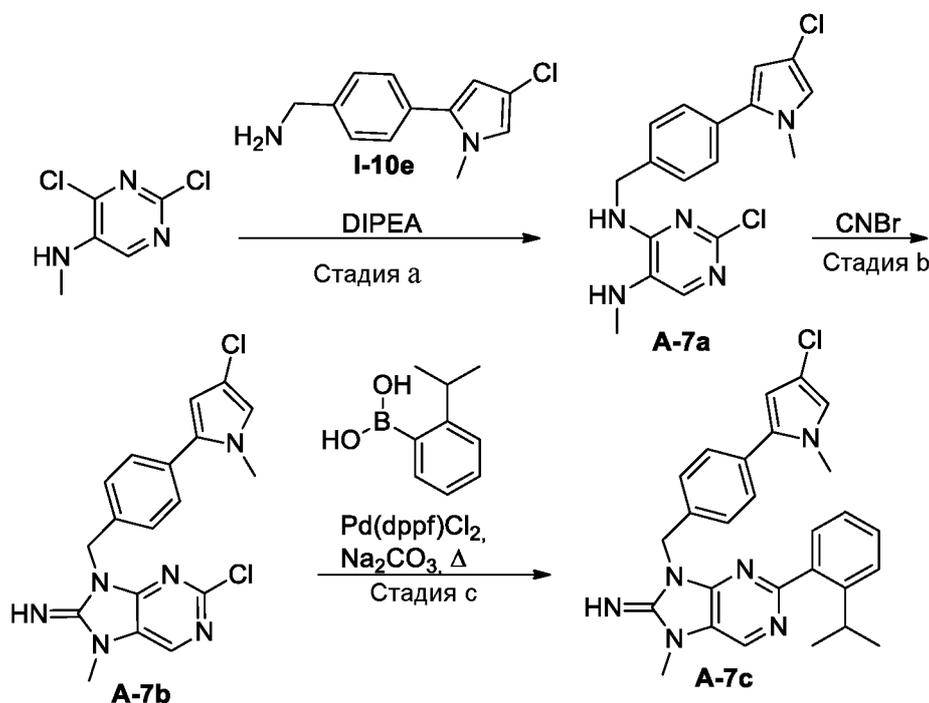
*Стадия с) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-6c)*

**[0921]** Карбонат натрия (683 мг, 6,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-6b (500 мг, 1,3 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (1,1 г, 6,4 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь дегазировали

барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (526 мг, 0,6 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита, фильтрат экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке YMC Trait C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Указанное в заголовке соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19 X 150) мм 5 мкм, используя 0,1% муравьиную кислоту в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (63 мг, 10%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 472,48 [M+ H]<sup>+</sup>.

[0922] <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,22 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (м, J = 4,9 Гц, 3H), 7,37 (м, J = 4,1 Гц, 3H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,51 (т, J = 16,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 32,5 Гц, 2H), 3,44 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 3,38 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

#### Пример А-7



Стадия а) 2-хлор-N4-(4-(4-хлор-1-метил-1H-пиррол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамин (A-7a)

[0923] 2,4-Дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (622 мг, 3,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-10e (700 мг, 3,2 ммоль) в ДМФА (25 мл) при КТ,

затем добавляли карбонат калия (1,3 г, 9,5 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 90 °С. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50-65% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (400 мг, 18%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 362,20 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 2-хлор-9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-пиррол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-7b)*

**[0924]** Бромистый циан (422 мг, 4,0 ммоль) добавляли при КТ к перемешиваемому раствору соединения A-7a (400 мг, 1,0 ммоль) в EtOH (40 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 3-6% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (280 мг, 22%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 387,19 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-пиррол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-7c)*

**[0925]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (44 мг, 0,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-7b (280 мг, 0,3 ммоль) и карбонат натрия (95 мг, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (19 мг, 0,02 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 3-6% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Указанное в заголовке соединение дополнительно очищали препаративной СФХ, что дало указанное в заголовке соединение (20 мг, 19%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 471,47 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,22 (д, J = 25,5 Гц, 1H), 7,49 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,5 Гц, 6H), 7,23 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 35,2 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,12 (д, J = 47,0 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,44 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 14,9 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralcel AD-H (250 x 4,6 мм), 5 мкм

CO<sub>2</sub>: 60,0%

Совместный растворитель: 40,0% (30 мМ метанольный раствор аммиака в метаноле)

Общая скорость потока: 60,0 г/мин

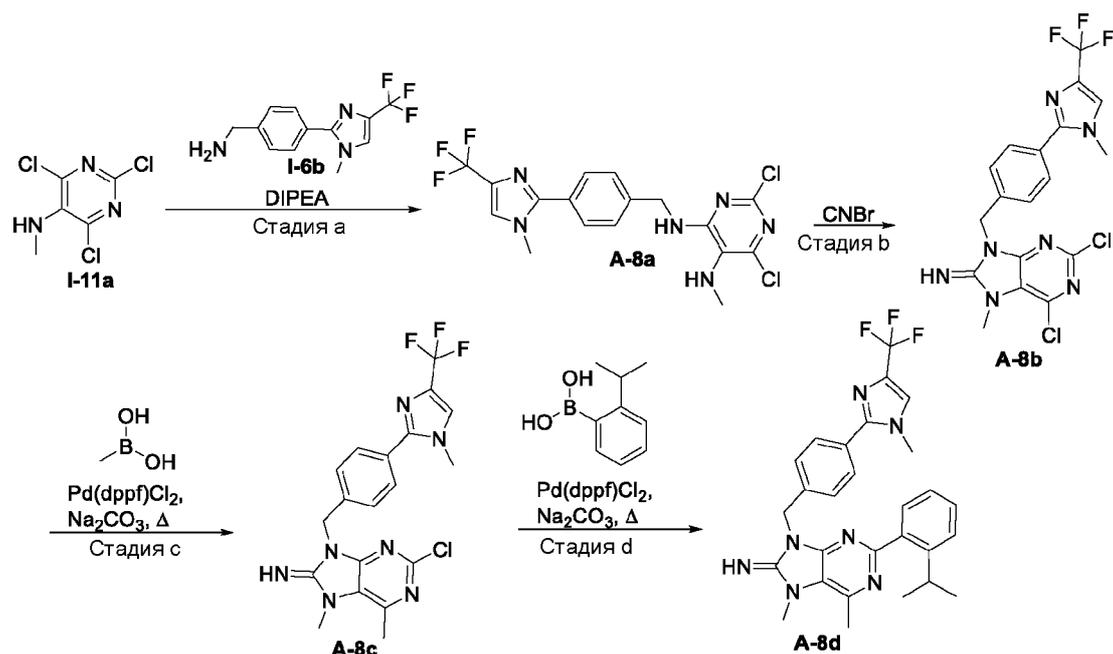
Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 6 мин

Загрузка/впрыск: 6,0 мг

### Пример А-8



*Стадия а) 2,6-дихлор-N5-метил-N4-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тиримидин-4,5-диамин (А-8а)*

[0926] DIPEA (1,3 мл, 7,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-6b (865 мг, 3,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) при КТ, затем соединение I-11a (800 мг, 3,8 ммоль) добавляли при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. Добавляли воду (100 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 70 мл). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 25% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединения (1 г, 53%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 431,21 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2,6-дихлор-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-8b)*

[0927] Бромистый циан (533 мг, 5,0 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения А-8b (1 г, 2,0 ммоль) в EtOH (20 мл). Остаток подщелачивали

насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 60%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (600 мг, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 456,33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия с) 2-хлор-6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-8c)*

**[0928]** Метилбороновую кислоту (156 мг, 2,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-8b (600 мг, 1,3 ммоль) и карбоната натрия (690 мг, 6,5 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ , (96 мг, 0,13 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 6%  $\text{MeOH}$  в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (430 г, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 436,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

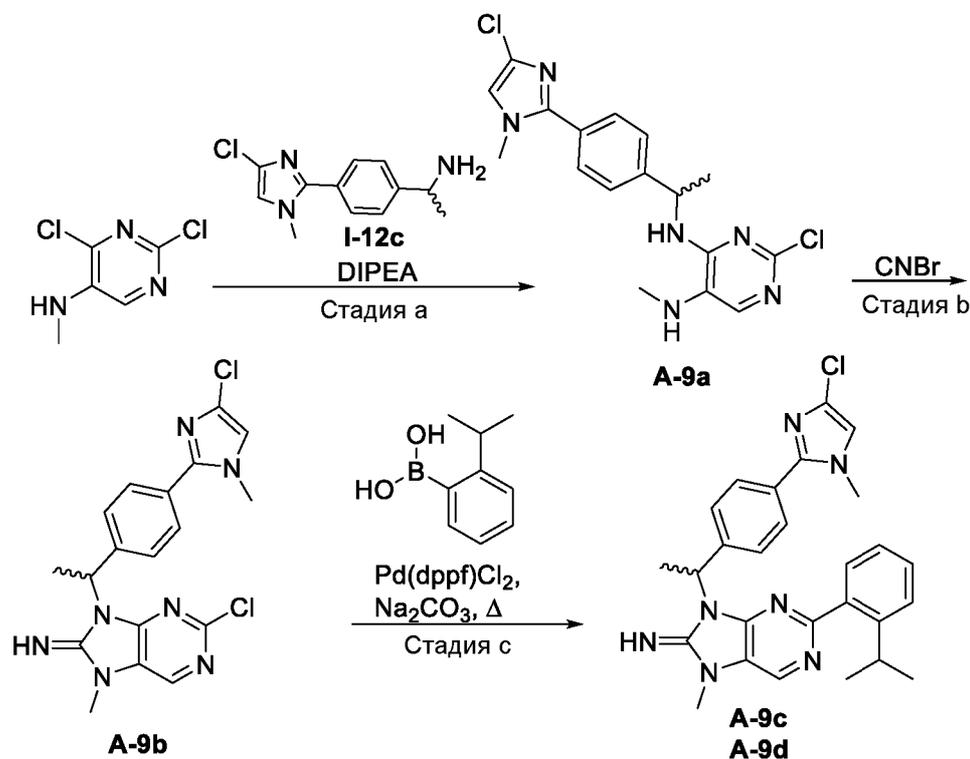
*Стадия d) 2-(2-изопропилфенил)-6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-8d)*

**[0929]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (253 мг, 1,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-8c (400 мг, 0,8 ммоль) и карбоната натрия (409 мг, 3,9 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ , (63 мг, 0,08 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 мл), а объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 3%  $\text{MeOH}$  / ДХМ. Остаток дополнительно дважды очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ :  $\text{MeCN}$  в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (143 мг, 36%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 520,53  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  7,91 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,47 (м, J = 4,6

Гц, 3H), 7,37 (м, J = 3,6 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,42 (м, J = 6,9 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

**Пример А-9с и А-9д**



*Стадия а) 2-хлор-N4-(1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (А-9а)*

[0930] DIPEA (13,1 мл, 75 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-12с (2 г, 8,0 ммоль) в ДМФА (25 мл) при КТ. Добавляли 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (1,8 г, 10 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 90 °С. Добавляли EtOAc (25 мл), а смесь промывали водой (10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 85% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединения (2,4 г, 81%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 377,23 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2-хлор-9-(1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-9б)*

[0931] Бромистый циан (751 мг, 7,1 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения А-9а (700 мг, 1,8 ммоль) в EtOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток охлаждали до КТ, а выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом, что дало указанное в заголовке соединения (200 мг, 28%) в виде

твёрдого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 402,28 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 9-(1-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-9c и A-9d)*

**[0932]** К перемешиваемому и дегазированному раствору соединения A-9b (200 мг, 0,5 ммоль), (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (121 мг, 0,74 ммоль) и карбоната натрия (156 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл), добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (180 мг, 0,25 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Рацемат очищали хиральной СФХ, что дало указанные в заголовке соединения A-9c (42 мг, 17%) и A-9d (29 мг, 12%) в виде твёрдого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 486,57 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0933]** A-9c: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,20 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (м, J = 5,2 Гц, 3H), 7,36 (м, J = 3,4 Гц, 3H), 7,21 (м, J = 2,7 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 33,4 Гц, 1H), 5,89 (т, J = 16,8 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,46 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,98 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,04 (к, J = 5,8 Гц, 6H).

A-9d: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,20 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,48 (м, J = 5,2 Гц, 3H), 7,36 (м, J = 3,4 Гц, 3H), 7,21 (м, J = 2,7 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 34,7 Гц, 1H), 5,89 (т, J = 18,5 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,47 (м, J = 6,8 Гц, 1H), 3,37 (д, J = 10,5 Гц, 3H), 1,98 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,04 (к, J = 5,9 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralcel OJ-H (250 x 4,6 мм), 5 мкм

CO<sub>2</sub>: 60,0%

Совместный растворитель: 40,0% (30 mM метанольный раствор аммиака в этаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

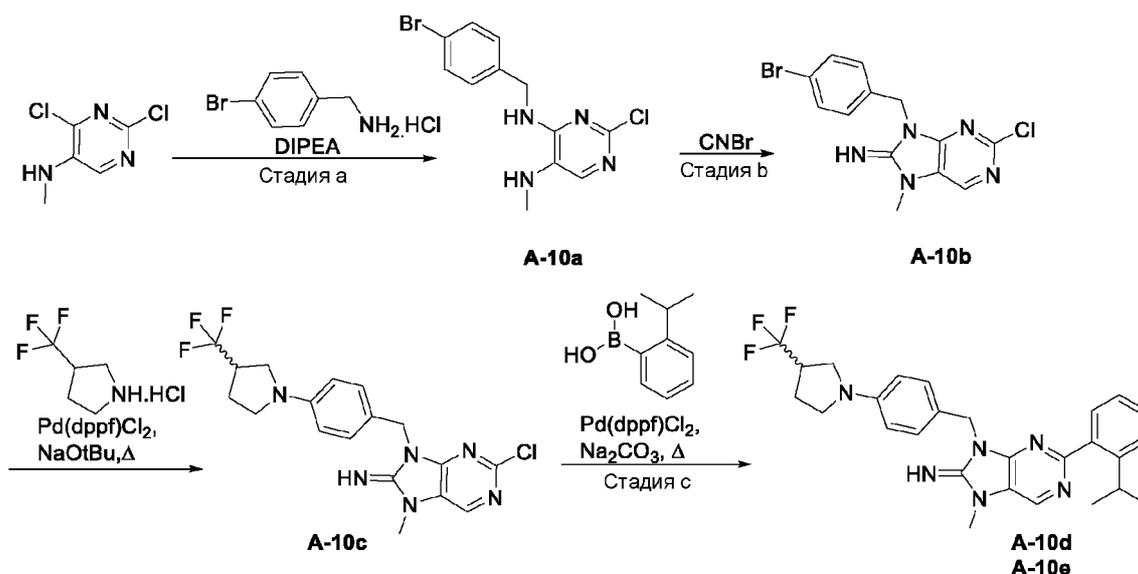
Обратное давление: 100,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 20,1 мин

Загрузка/впрыск: 8,8 мг

**Пример A-10d и A-10e**



*Стадия а) N4-(4-бромбензил)-2-хлор-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (A-10a)*

**[0934]** DIPEA (13,8 мл, 78,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (4-бромфенил)метанамина гидрохлорида (7 г, 31,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) при КТ и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (5 г, 28,3 ммоль) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и перемешивали в течение 30 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (4,5 г, 39%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 329,12 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 9-(4-бромбензил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-10b)*

**[0935]** Бромистый циан (3,6 г, 34,3 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-10a (4,5 г, 13,7 ммоль) в EtOH (40 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме, что дало указанное в заголовке соединение (3 г, 58%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 354,11 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 2-хлор-7-метил-9-(4-(3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-10c)*

**[0936]** 3-(Трифторметил)пирролидина гидрохлорид (450 мг, 2,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-10b (1 г, 2,8 ммоль) и NaOtBu (1,4 г, 14,2 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). Полученную смесь продували аргоном в течение 10 минут с последующим добавлением 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (270 мг, 0,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (232 мг, 0,3 ммоль). Смесь снова дегазировали аргоном в течение 2 минут и перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли

водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (2 г, 47%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 411,38 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия d) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-10d и A-10e)*

**[0937]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (112 мг, 0,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-10c (1 г, 0,7 ммоль) и карбоната натрия (360 мг, 3,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (56 мг, 0,07 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл), а объединенные органические слои промывали водой (80 мл), солевым раствором (80 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 40% EtOAc / петролейный эфир. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Рацемат очищали хиральной СФХ.

A-10d:

**[0938]** Соединение, полученное из первой фракции, дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (12,9 мг, 3%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 495,42 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,18 (д, J = 28,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (м, J = 3,9 Гц, 2H), 7,25 (м, J = 4,9 Гц, 3H), 6,54 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 6,38 (с, 1H), 4,96 (д, J = 36,5 Гц, 2H), 3,49 (м, J = 7,3 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,25 (м, J = 6,1 Гц, 2H), 2,24 (м, J = 3,7 Гц, 1H), 2,05 (м, J = 7,0 Гц, 1H), 1,14 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

A-10e:

**[0939]** Соединение, полученное из второй фракции, дополнительно очищали хиральной СФХ. Соединение с примесями дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (13 мг, 3%) в виде

твёрдого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  495,42  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,18 (с, 1H), 7,50 (к,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,39 (м,  $J = 3,9$  Гц, 2H), 7,24 (м,  $J = 4,1$  Гц, 3H), 6,54 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,49 (м,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,25 (м,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 2,25 (м,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 2,05 (м,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 1,14 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H).

Условия для хиральной СФХ

Колонка/размеры: Chiralpak IC (30 X 250) мм, 5 мкм

%  $CO_2$ : 60,0%

% Совместный растворитель: 40,0% (0,5% изопропиламин в изопропаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 10,6 мин

Загрузка/впрыск: 4,5 мг

Условия хиральной СФХ для А-10е

Колонка/размеры: Chiralpak IC (30 X 250) мм, 5 мкм

%  $CO_2$ : 65,0%

% Совместный растворитель: 35,0% (0,5% изопропиламин в изопропаноле)

Общая скорость потока: 100,0 г/мин

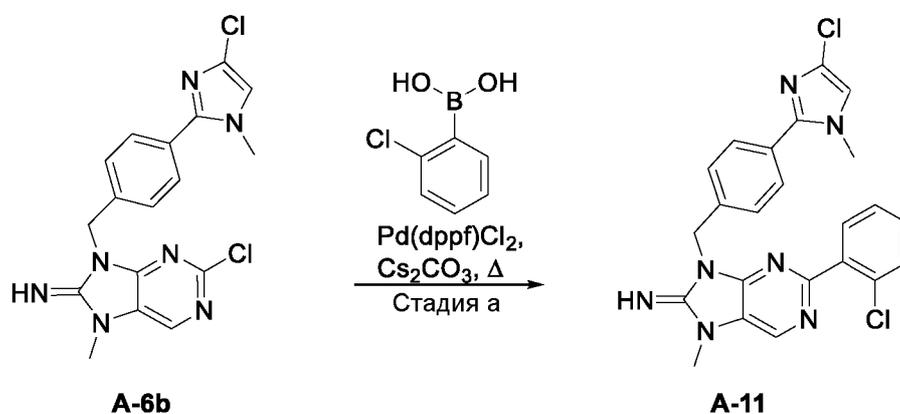
Противодавление: 100,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 8,5 мин

Загрузка/впрыск: 3,0 мг

### Пример А-11

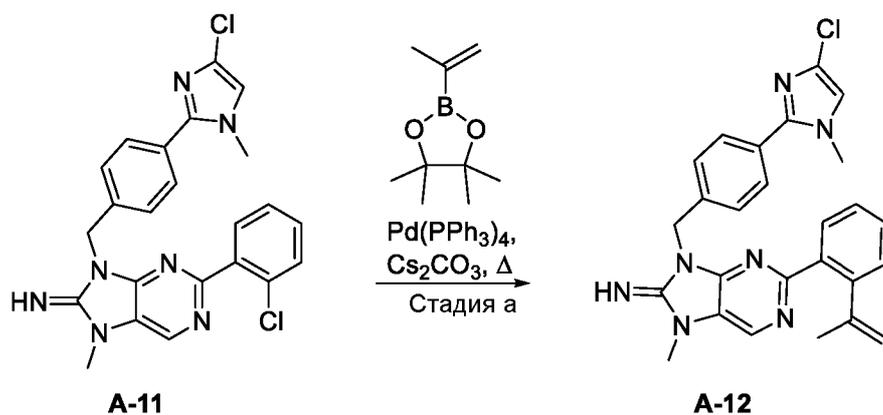


Стадия а) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-хлорфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-11)

**[0940]** Перемешиваемый раствор соединения А-6b (50 мг, 0,11 ммоль), (2-хлорфенил)бороновой кислоты (21 мг, 0,13 ммоль) и карбоната цезия (108 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в микроволновой пробирке дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. Добавляли ДХМ, (8 мг, 0,01 ммоль), а реакционную смесь снова дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут, затем перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт объединяли с другой порцией и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм, 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединения (18 мг) в виде твердого вещества. MS (ИЭР+) m/z 464,40 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,28 (с, 1H), 7,65 (м, J = 8,2 Гц, 3H), 7,50 (д, J = 8,1 Гц, 3H), 7,43 (т, J = 3,7 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,40 (с, 3H).

**Пример А-12**



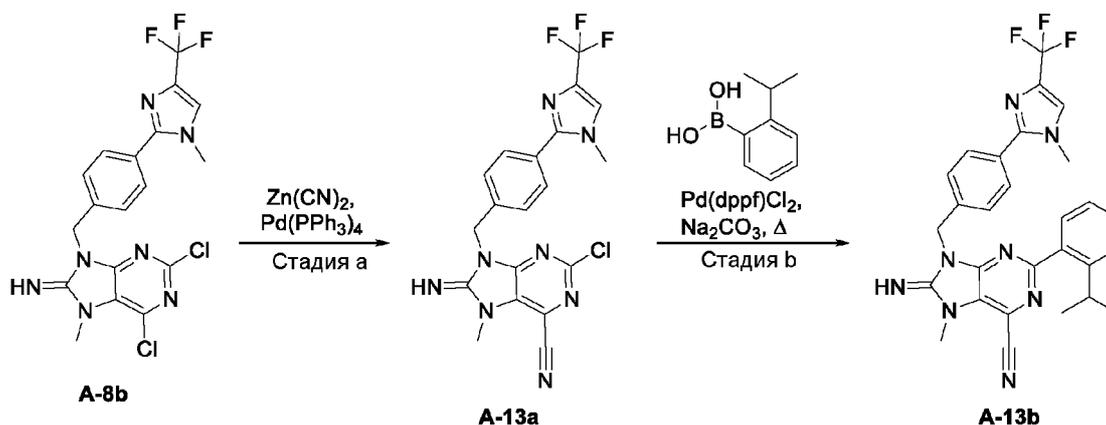
*Стадия а) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-12)*

**[0941]** Перемешиваемый раствор соединения А-11 (340 мг, 0,5 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,13 мл, 0,7 ммоль) и карбоната цезия (374 мг, 1,1 ммоль) в толуоле (6 мл) в микроволновой пробирке дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (51 мг, 0,04 ммоль), смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 120 °С в течение 3 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром. Неочищенный остаток дополнительно дважды очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в

качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (45 мг, 20%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  470,46  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,20 (с, 1H), 7,65 (м,  $J = 3,9$  Гц, 3H), 7,46 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,36 (м,  $J = 1,9$  Гц, 3H), 7,26 (м,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,85 (т,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 4,61 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 1,78 (с, 3H).

### Пример A-13



*Стадия а) 2-хлор-8-амино-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-карбонитрил (A-13a)*

**[0942]**  $Zn(CN)_2$  (129 мг, 1,1 ммоль) добавляли при КТ к перемешиваемому раствору соединения A-8b (500 мг, 1,1 ммоль) в ДМФА (20 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин, затем добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (115 мг, 0,11 ммоль), а смесь снова дегазировали аргоном в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и перемешивали в течение 5 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 3% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (600 мг, 41%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  447,44  $[M+H]^+$ .

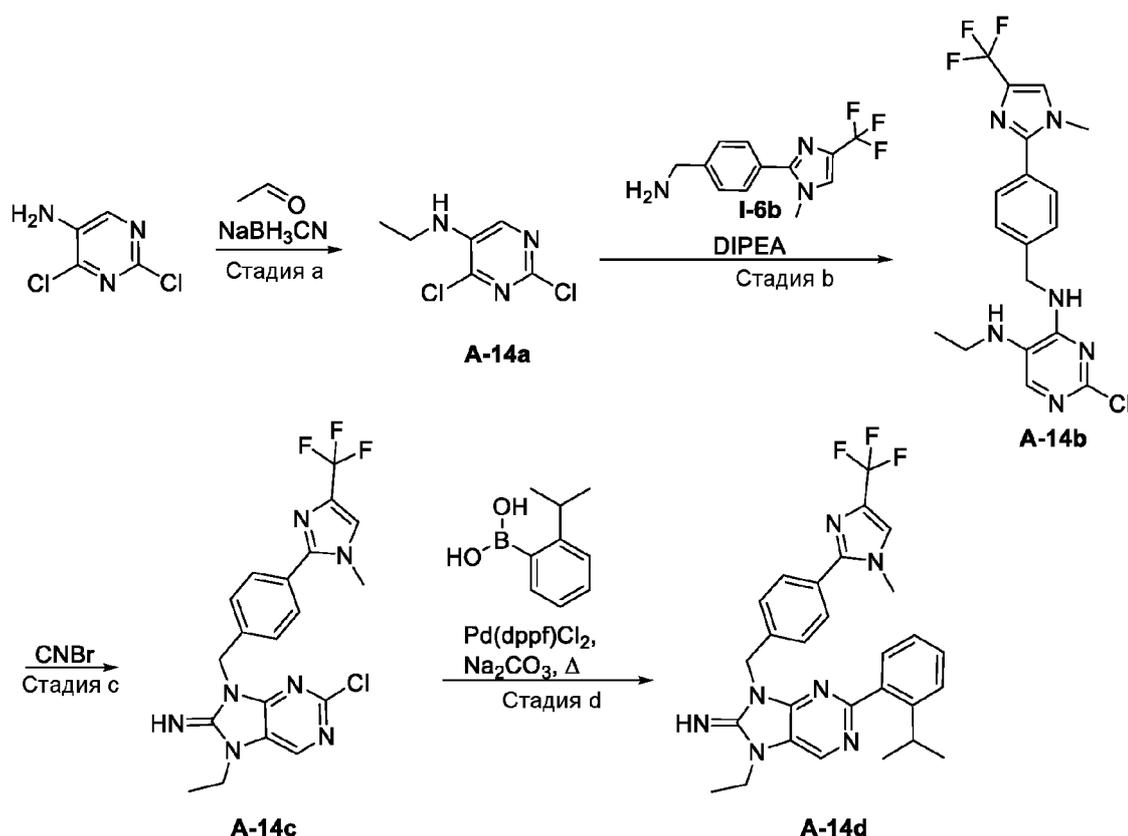
*Стадия б) 8-амино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-карбонитрил (A-13b)*

**[0943]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (303 мг, 1,85 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-13a (550 мг, 1,2 ммоль) и карбоната натрия (652 мг, 6,2 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$ . Добавляли ДХМ (101 мг, 0,12 ммоль), а смесь снова дегазировали аргоном в течение 2 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе.

Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл), а объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 3% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Вторую фракцию объединяли и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (85 мг, 12%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 531,55 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,92 (с, 1H), 7,68 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,44 (м, J = 9,1 Гц, 6H), 7,25 (м, J = 4,0 Гц, 1H), 5,21 (д, J = 60,5 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,58 (д, J = 16,2 Гц, 3H), 3,34 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 1,09 (к, J = 5,8 Гц, 6H).

### Пример A-14



Стадия а) 2,4-дихлор-N-этилпиримидин-5-амин (A-14a)

[0944] К перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиримидин-5-амина (1 г, 6 ммоль) в MeOH (25 мл) и уксусной кислоты (2 мл) добавляли ацетальдегид (1,3 г, 30 ммоль) с последующим добавлением NaBH<sub>3</sub>CN (1,94 г, 30 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в воде и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 25-30%EtOAc / гексан, что дало указанное в заголовке соединение (530 мг, 44%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 192,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия b)*

**[0945]** 2-хлор-N5-этил-N4-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)пиримидин-4,5-диамин (A-14b)

**[0946]** DIPEA (970 мг, 7 ммоль) добавляли с последующим добавлением 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (480 мг, 2,0 ммоль) к перемешиваемому раствору соединения I-6b (640 мг, 2 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90 °С. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 55-65% EtOAc / гексан, что дало указанное в заголовке соединение (800 мг, 55%) в виде жидкости. ЖХМС (ИЭР+) 411,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия c)* 2-хлор-7-этил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-14c)

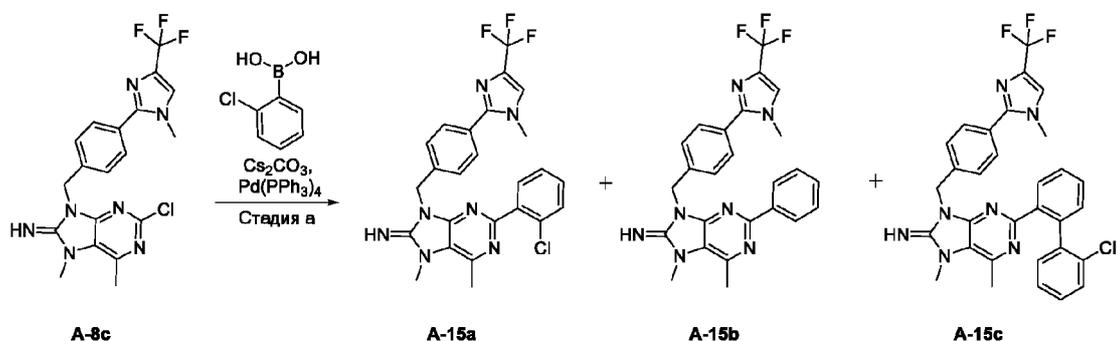
**[0947]** Бромистый циан (700 мг, 6,6 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-14b (750 мг, 1,6 ммоль) в EtOH (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 4-6% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (750 мг, 29%) в виде жидкости. ЖХМС (ИЭР+) 436,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия d)* 7-этил-2-(2-изопропилфенил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-14d)

**[0948]** К перемешиваемому и дегазированному раствору соединения A-14c (700 мг, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) в микроволновой пробирке, добавляли в атмосфере аргона карбонат калия (444 мг, 3,2 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$  (131 мг, 0,16 ммоль) с последующим добавлением (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (316 мг, 1,9 ммоль), а смесь снова дегазировали аргоном в течение 5 мин. Полученную реакцию смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Объединенный органический

слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 4-5% MeOH / ДХМ. Соединение с примесями очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (50 мг, 5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 520,57 [M+H]<sup>+</sup>, 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,28 (д, J = 22,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,48 (к, J = 3,0 Гц, 3H), 7,38 (м, J = 3,8 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,17 (д, J = 48,1 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 1,23 (с, 3H), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

### Пример A-15



*Стадия а) 2-(2-хлорфенил)-6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин; 6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-фенил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин и 2-(2'-хлор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-15a; A-15b и A-15c)*

**[0949]** К перемешиваемому раствору соединения A-8с (220 мг, 0,42 ммоль) в толуоле (15 мл) в микроволновой пробирке, в атмосфере аргона добавляли (2-хлорфенил)бороновую кислоту (83 мг, 0,53 ммоль) и карбонат цезия (415 мг, 1,3 ммоль) дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 мг, 0,04 ммоль), смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 100 °С в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 7% MeOH/ДХМ (собирали две фракции). Остаток со второй фракции дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало три пика.

A-15a:

[0950] Пик-1 концентрировали и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (80 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  512,46  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  10,90 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 7,90 (д,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,38 (м,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 7,19 (м,  $J = 4,3$  Гц, 3H), 6,99 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 4,26 (т,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J = 21,4$  Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,73 (т,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 1,06 (д,  $J = 29,2$  Гц, 6H).

A-15b:

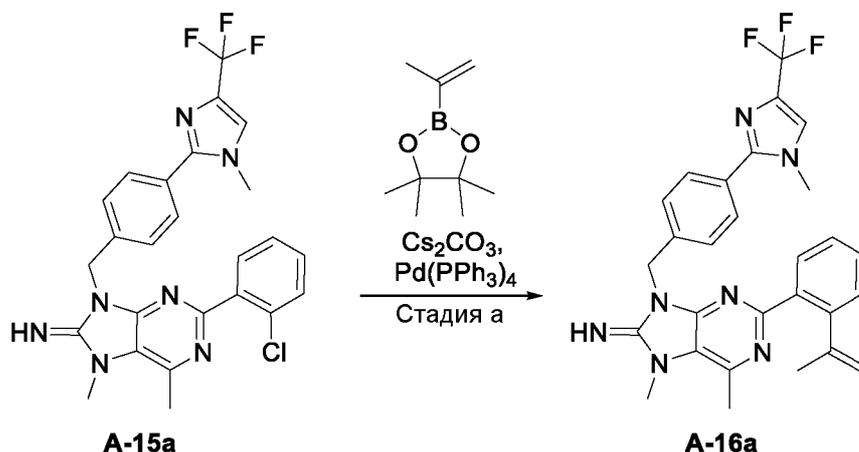
[0951] Пик-2 концентрировали и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (60 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  478,45  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,32 (м,  $J = 1,9$  Гц, 2H), 7,90 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 7,44 (м,  $J = 3,8$  Гц, 3H), 6,36 (д,  $J = 20,2$  Гц, 1H), 5,24 (д,  $J = 49,0$  Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 2,69 (с, 3H).

A-15c: Пик-3 концентрировали и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (22 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  588,58  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО);  $\delta$  8,10 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,50 (м,  $J = 3,0$  Гц, 2H), 7,25 (м,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 6,17 (т,  $J = 16,4$  Гц, 1H), 4,67 (м,  $J = 20,0$  Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).

### Пример A-16



Стадия b) 6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-16a)

[0952] К перемешиваемому раствору соединения A-15a (250 мг, 0,23 ммоль) в толуоле (10 мл) в микроволновой пробирке в атмосфере аргона добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (51 мг, 0,3 ммоль) и карбонат цезия (191 мг, 0,6 ммоль), дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (27 мг, 0,02 ммоль), смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 100 °С в

течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 6% MeOH / ДХМ. Соединение с примесями очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Остаток дополнительно дважды очищали СФХ. Остаток с примесями дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (50 мг) в виде твердого вещества. MS (ИЭР+) m/z 518,59 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 7,92 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,68 (м, J = 2,1 Гц, 3H), 7,47 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (м, J = 2,8 Гц, 2H), 7,24 (м, J = 2,2 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,84 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,81 (с, 3H).

Условия препаративной СФХ-1

Колонка/размеры: Chiralpak IG (30 X 250) мм, 5 мкм

% CO<sub>2</sub>: 70,0%

% Совместный растворитель: 30,0% (0,5% диэтиламин в метаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 5,6 мин

Загрузка/впрыск: 5,5 мг

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralpak IG (30 X 250) мм, 5 мкм

% CO<sub>2</sub>: 55,0%

% Совместный растворитель: 45,0% (0,5% диэтиламин в метаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

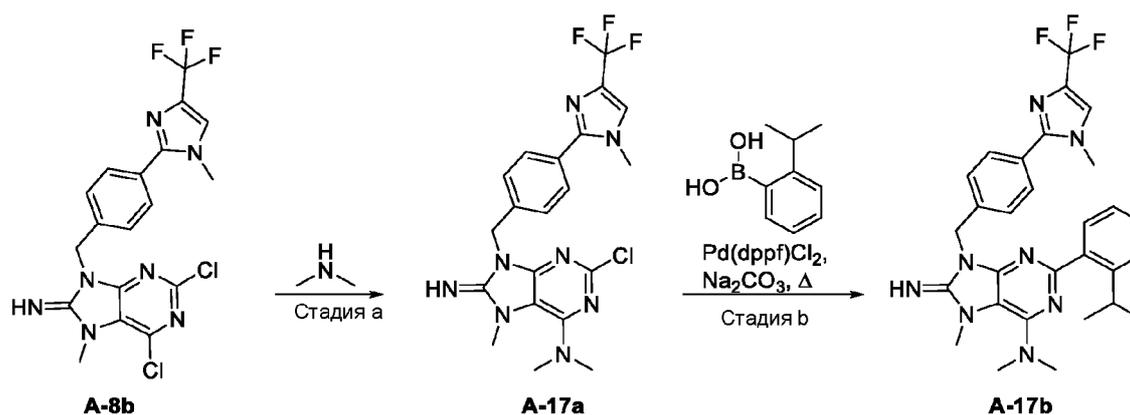
Противодавление: 100,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 4,0 мин

Загрузка/впрыск: 12,5 мг

**Пример А-17**



*Стадия b) 2-хлор-8-имино-N,N,7-триметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-амин (A-17a)*

**[0953]** Раствор соединения A-8b (300 мг, 0,7 ммоль) в диметилаmine (2M в MeOH) (3,3 мл, 6,6 ммоль) в герметично закрытой пробирке перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединения (270 мг, 66%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  465,35  $[M+H]^+$ .

*Стадия b) 8-имино-2-(2-изопропилфенил)-N,N,7-триметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-амин (A-17b)*

**[0954]** К перемешиваемому раствору соединения A-17a (260 мг, 0,6 ммоль) и карбоната натрия (297 мг, 2,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) в микроволновой пробирке добавляли (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (138 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (46 мг, 0,06 ммоль), смесь дегазировали в течение 2 минут и перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), солевым раствором (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 2% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Остаток дополнительно очищали СФХ, что дало указанное в заголовке соединения (100 мг, 31%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  549,64  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,56 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,40 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,35 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 7,22 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 40,0 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,58 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,91 (с, 6H), 1,14 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralcel OD-H (250 x 30 мм), 5 мкм

CO<sub>2</sub>: 85,0% Совместный растворитель: 15,0% (30 мМ метанольный раствор аммиака в метаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

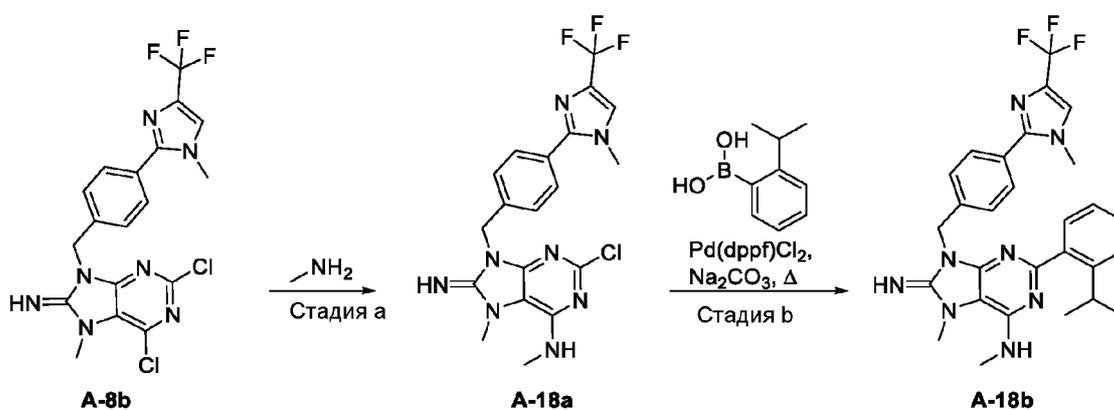
Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 6,6 мин

Загрузка/впрыск: 10 мг

### Пример A-18



*Стадия а) 2-хлор-8-амино-N,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-амин (A-18a)*

**[0955]** Раствор соединения A-8b (300 мг, 0,7 ммоль) в метиламине (2М в MeOH) (3,3 мл, 6,6 ммоль) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (270 мг, 89%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 451,32 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 8-амино-2-(2-изопропилфенил)-N,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-амин (A-18b)*

**[0956]** К перемешиваемому раствору соединения A-18a (270 мг, 0,6 ммоль) и карбоната натрия (318 мг, 3,0 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) и воде (2,0 мл) в микроволновой пробирке добавляли (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (148 мг, 0,9 ммоль). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (49 мг, 0,06 ммоль), смесь дегазировали в течение 2 минут и перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), солевым раствором (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение

очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 3% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Остаток дополнительно очищали СФХ, что дало указанное в заголовке соединение (60 мг, 18%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 535,59 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,53 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,33 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 7,20 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 6,50 (к, J = 4,4 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,60 (м, J = 6,4 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,91 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 1,13 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralpak IG (250 X 30) мм, 5 мкм

CO<sub>2</sub>: 70,0%

Совместный растворитель: 30,0% (30 mM метанольный раствор аммиака в метаноле)

Общая скорость потока: 100,0 г/мин

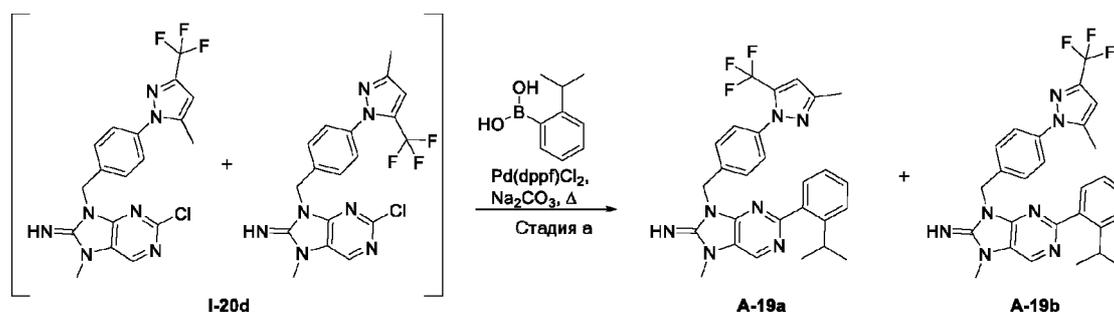
Обратное давление: 100,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 5,0 мин

Загрузка/впрыск: 6,2 мг

### Пример A-19



**[0957]** 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин и 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-19a и A-19b)

**[0958]** К перемешиваемому раствору соединения I-20d (450 мг, 0,53 ммоль) и карбоната натрия (226 мг, 2,1 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (2,0 мл) в микроволновой пробирке добавляли (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (105 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (44 мг, 0,05 ммоль), смесь дегазировали в течение 2 минут и

перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 3-4% MeOH / ДХМ. Соединение с примесями дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 1-3% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Остаток дополнительно очищали препаративной СФХ.

**[0959]** А-19а:

**[0960]** Пик-1 концентрировали, что дало указанное в заголовке соединение (6 мг, 2%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 506,56 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,23 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 7,45 (м, J = 5,4 Гц, 5H), 7,37 (м, J = 4,0 Гц, 2H), 7,21 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,54 (д, J = 57,4 Гц, 1H), 5,19 (д, J = 51,6 Гц, 1H), 3,40 (с, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,06 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

А-19b:

**[0961]** Пик-2 концентрировали, что дало указанное в заголовке соединение (25 мг, 9%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 506,56 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,24 (д, J = 24,5 Гц, 1H), 7,50 (м, J = 7,3 Гц, 5H), 7,37 (м, J = 4,3 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,54 (д, J = 48,4 Гц, 1H), 5,19 (д, J = 50,9 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 15,6 Гц, 4H), 2,31 (д, J = 0,5 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralpak IG (30 X 250) мм, 5 мкм

% CO<sub>2</sub>: 75,0%

% Совместный растворитель: 25,0% (метанол)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

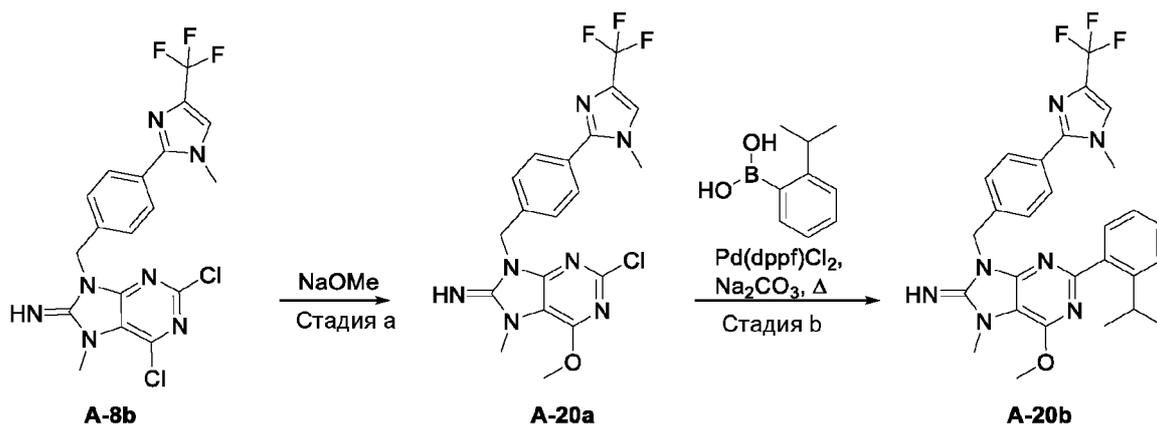
Противодавление: 100,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 6,0 мин

Загрузка/впрыск: 3,05 мг

**Пример А-20**



*Стадия а) 2-хлор-6-метокси-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-20a)*

**[0962]** NaOMe (2,5M в MeOH) (0,25 мл, 1,1 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-8b (300 мг, 0,52 ммоль) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин и при КТ в течение 1 ч. К остатку добавляли ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (300 мг, 97%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 452,30 [M+H]<sup>+</sup>.

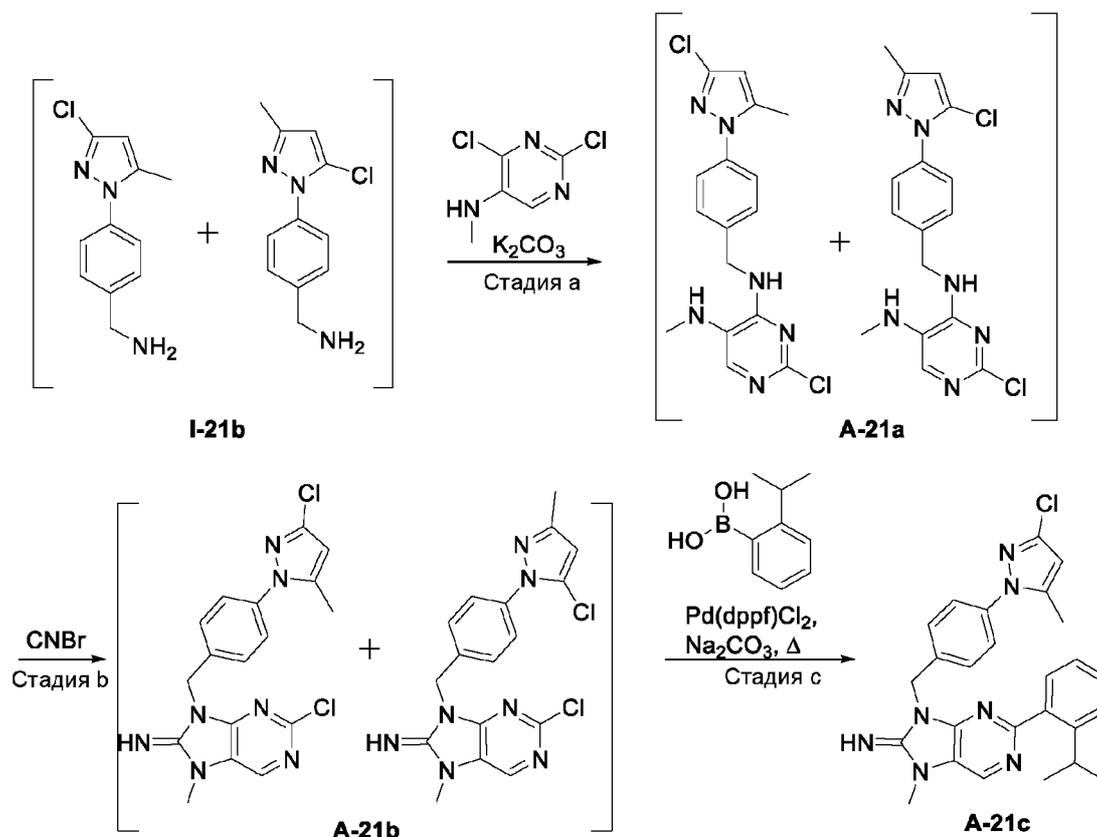
*Стадия б) 2-(2-изопропилфенил)-6-метокси-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-20b)*

**[0963]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (166 мг, 1,0 ммоль) и карбонат натрия (161 мг, 1,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-20a (300 мг, 0,51 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) и воде (3 мл) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (37 мг, 0,05 ммоль), а реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 2 минут и перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (80 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 536,60 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 7,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,59 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 7,24 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,57 (м, J = 6,9 Гц, 1H), 3,48

(с, 3H), 1,14 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

**Example A-21**



*Стадия а) 2-хлор-N4-(4-(3-хлор-5-метил-1H-тиразол-1-ил)бензил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин и 2-хлор-N4-(4-(5-хлор-3-метил-1H-тиразол-1-ил)бензил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (A-21a)*

[0964]  $K_2CO_3$  (875 мг, 6,8 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения I-21b (1 г, 2,3 ммоль) и 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (600 мг, 3,4 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, затем гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20% EtOAc в петролейном эфире, что дало неразделимую смесь указанных в заголовке соединений (350 мг, 18%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  363,25  $[M+H]^+$ .

*Стадия б) 2-хлор-9-(4-(3-хлор-5-метил-1H-тиразол-1-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин и 2-хлор-9-(4-(5-хлор-3-метил-1H-тиразол-1-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-21b)*

**[0965]** Бромистый циан (255 мг, 2,4 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения А-21а (350 мг, 0,5 ммоль) в EtOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 10% MeOH / ДХМ, что дало неразделимую смесь указанных в заголовке соединений (150 мг, 44%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 388,25 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 9-(4-(3-хлор-5-метил-1H-тиразол-1-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-21с)*

**[0966]** Карбонат натрия (51,2 мг, 0,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-21b (150 мг, 0,2 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (39 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 мин, затем Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (8 мг, 0,01 ммоль), а смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Соединение с примесями дополнительно очищали препаративной СФХ, что дало указанное в заголовке соединение (8 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 472,51 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 8,24 (с, 1H), 7,48 (к, J = 2,9 Гц, 5H), 7,38 (м, J = 3,4 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,36 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,43 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,27 (д, J = 0,4 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralpak IG (30 X 250) мм, 5 мкм

% CO<sub>2</sub>: 65,0%

% Совместный растворитель: 35,0% (0,5% диэтиламин в метаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

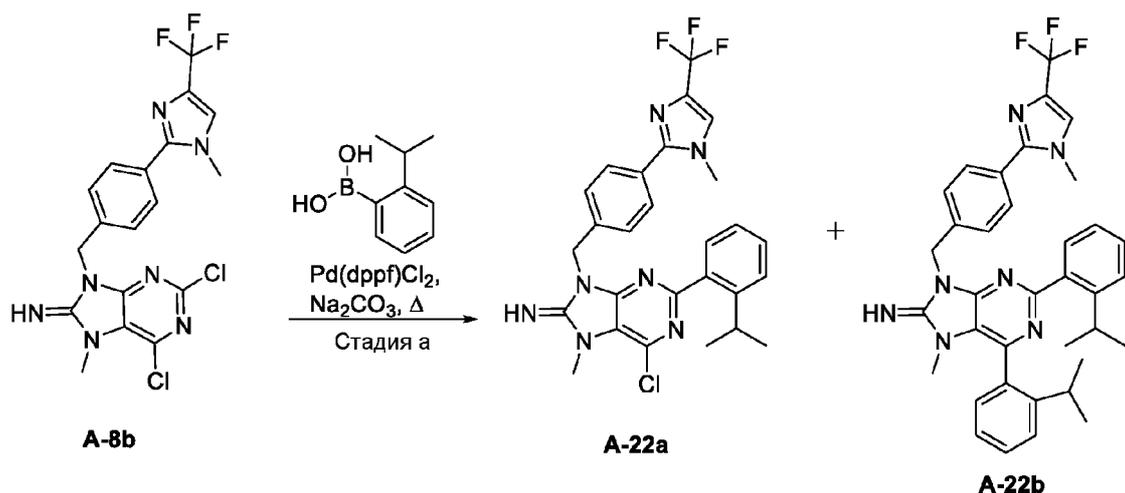
Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 17 мин

Загрузка/впрыск: 2,9 мг

**Пример А-22**



6-хлор-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин и 2,6-бис(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-22a и A-22b)

**[0967]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (67 мг, 0,41 ммоль) и карбонат натрия (216 мг, 2,04 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-8b (200 мг, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (30 мг, 0,04 ммоль), а смесь дегазировали в течение 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 90 минут в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы.

**[0968]** A-22a: Пик-2 концентрировали и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (30 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 540,56 [M+H]<sup>+</sup>.

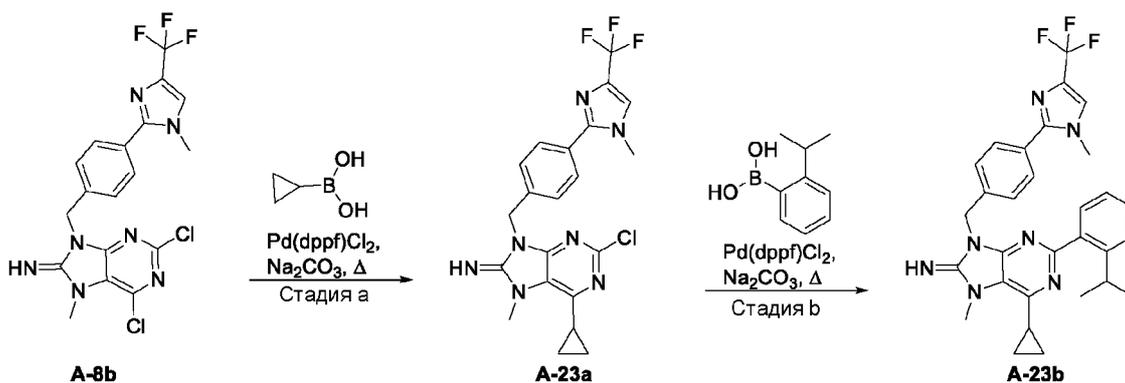
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,92 (с, 1H), 7,68 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 7,48 (м, J = 5,9 Гц, 3H), 7,41 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 7,25 (м, J = 4,1 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 23,5 Гц, 1H), 5,20 (д, J = 54,2 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,59 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 3,43 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 1,10 (т, J = 6,3 Гц, 6H).

**[0969]** A-22b: Пик-3 концентрировали и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (30 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 624,71 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,93 (с, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,50 (м, J = 3,1 Гц, 5H), 7,35 (м, J = 5,2 Гц, 3H), 7,23 (м, J = 4,0 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 87,0 Гц, 1H), 5,23 (д, J = 48,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 2,94 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 1,15 (т, J = 7,6 Гц, 9H), 1,05 (д, J = 6,7

Гц, 3Н).

**Пример А-23**



*Стадия а) 2-хлор-6-циклопропил-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-23а)*

**[0970]** Циклопропилбороновую кислоту (70 мг, 0,82 ммоль) и карбонат натрия (130 мг, 1,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-8b (200 мг, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (30 мг, 0,04 ммоль), а смесь дегазировали в течение 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 3 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 8% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (150 мг, 63%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 462,46 [M+H]<sup>+</sup>.

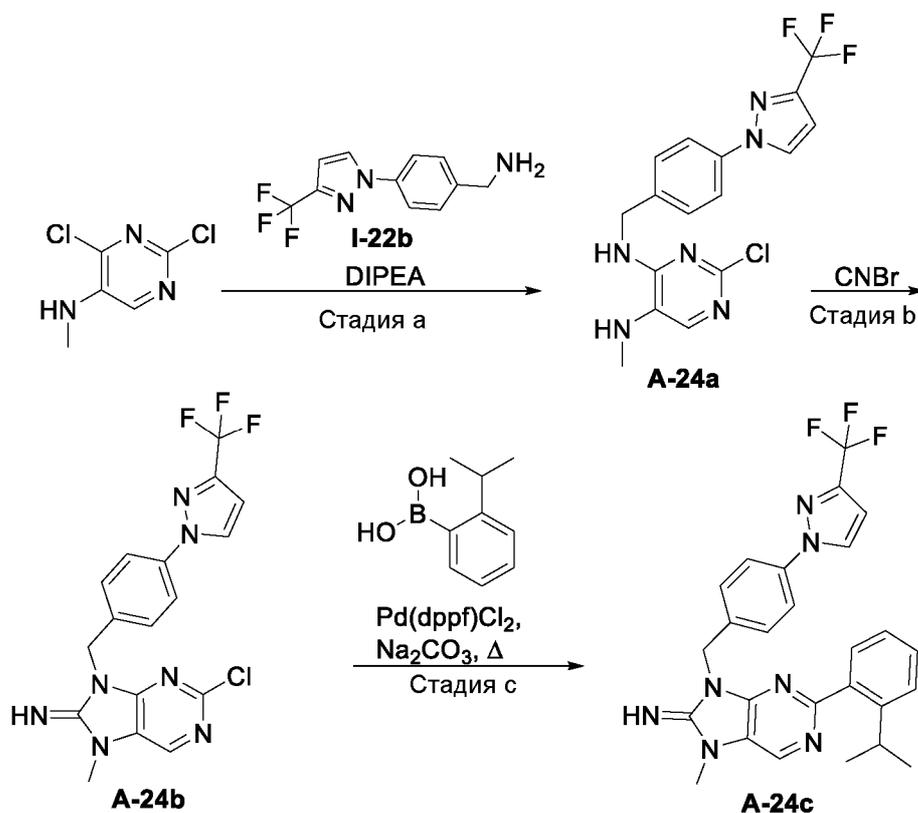
*Стадия b) 6-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-23b)*

**[0971]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (85 мг, 0,52 ммоль) и карбонат натрия (83 мг, 0,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-23а (150 мг, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (19 мг, 0,03 ммоль), а смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы (Пик-2), что дало указанное в заголовке соединение (40

мг, 27%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  546,65  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  7,91 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,48 (к,  $J = 3,0$  Гц, 3H), 7,36 (м,  $J = 3,8$  Гц, 2H), 7,21 (м,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,17 (д,  $J = 46,7$  Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,47 (т,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 1,11 (д,  $J = 6,9$  Гц, 10H).

### Пример А-24



Стадия а) 2-хлор-N5-метил-N4-(4-(3-(трифторметил)-1H-тиразол-1-ил)бензил)тиримидин-4,5-диамин (A-24a)

[0972] DIPEA (2,9 мл, 16,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-22b (800 мг, 3,3 ммоль) в ДМФА (20 мл) при КТ и перемешивали при КТ в течение 5 мин, затем добавляли 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (590 мг, 3,3 ммоль) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. Добавляли воду (80 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 70% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (700 мг, 52%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 383,21  $[M+H]^+$ .

Стадия б) 2-хлор-7-метил-9-(4-(3-(трифторметил)-1H-тиразол-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-24b)

[0973] Бромистый циан (1,8 г, 17,4 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору

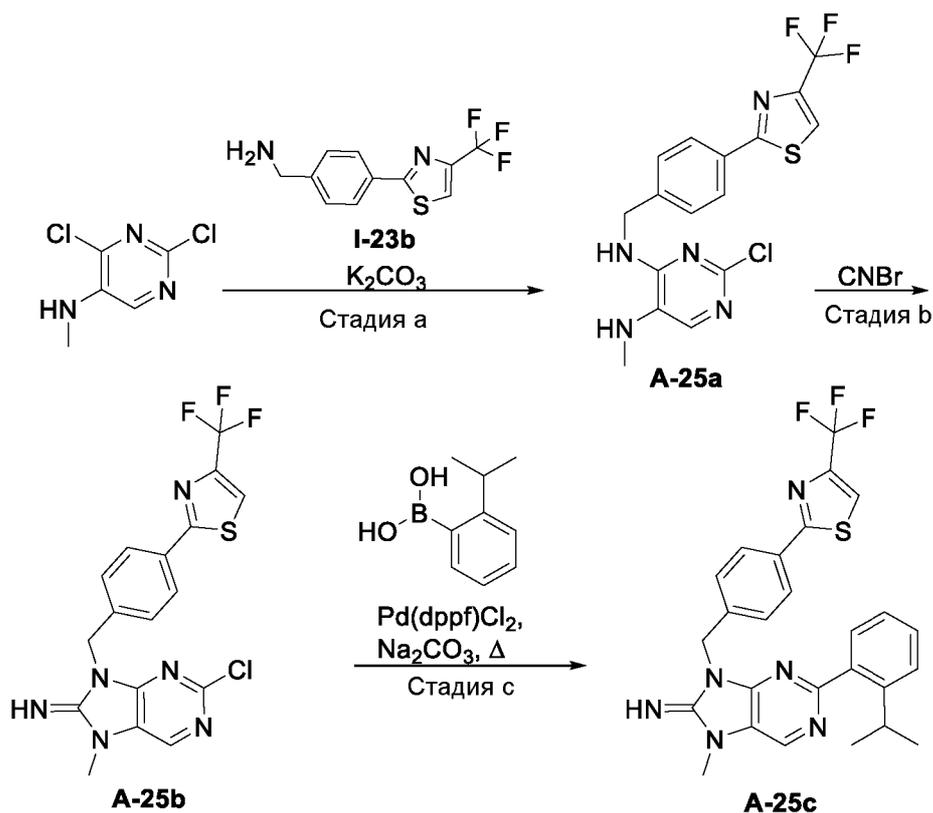
соединения А-24а (700 мг, 1,7 ммоль) в ЕтОН (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали петролейным эфиром и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (400 мг, 53%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 408,22 [М+Н]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(3-(трифторметил)-1Н-тиразол-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-имин (А-24с)*

**[0974]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (161 мг, 1,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-24b (200 мг, 0,5 ммоль) и карбоната натрия (260 мг, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (40 мг, 0,05 ммоль), а смесь дегазировали в течение 2 минут и перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЕтОAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл), солевым раствором (80 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 2% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (115 мг, 47%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 492,54 [М+ Н]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,68 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,50 (м, J = 6,0 Гц, 3H), 7,37 (м, J = 3,6 Гц, 2H), 7,23 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,44 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

#### Пример А-25



*Стадия а) 2-хлор-N5-метил-N4-(4-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бензил)пиримидин-4,5-диамин (A-25a)*

**[0975]**  $K_2CO_3$  (1,4 г, 10 ммоль) и соединение I-23b (718 мг, 2,8 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (450 мг, 2,5 ммоль) в ДМФА (15 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч, затем растворяли в воде и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали градиентом 65-70% EtOAc в петролейном эфире, что дало смесь указанных в заголовке соединений (750 мг, 52%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  400,22  $[M+H]^+$ .

*Стадия б) 2-хлор-7-метил-9-(4-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-25b)*

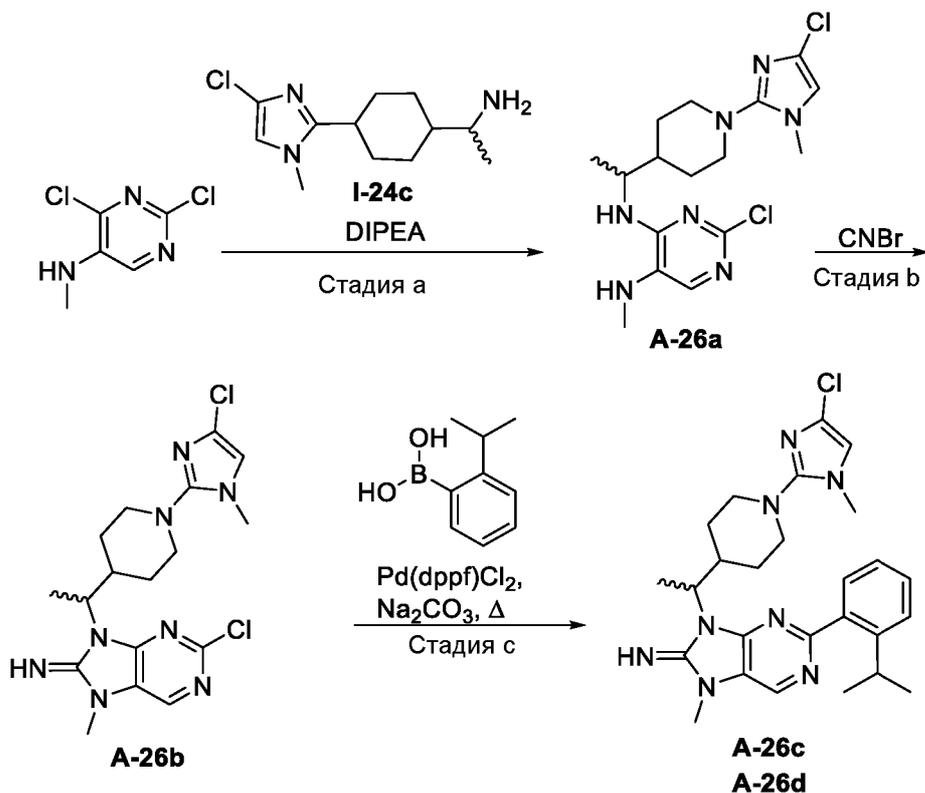
**[0976]** Бромистый циан (716 мг, 6,8 ммоль) добавляли при КТ к перемешиваемому раствору соединения A-25a (750 мг, 1,7 ммоль) в EtOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 3-6% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (500 мг, 29%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 425,35  $[M+H]^+$ .

Стадия с) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-имин (А-25с)

[0977] (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (139 мг, 0,85 ммоль)) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-25b (300 мг, 0,71 ммоль) и карбоната натрия (300 мг, 2,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (58 мг, 0,07 ммоль), а смесь дегазировали в течение 2 минут и перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 4-6% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (45 мг, 12%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 509,55 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,54 (с, 1H), 8,24 (т, J = 15,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,49 (м, J = 5,1 Гц, 3H), 7,36 (м, J = 3,3 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 2,3 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 37,3 Гц, 1H), 5,18 (д, J = 51,1 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 12,1 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

#### Пример А-26



Стадия а) 2-хлор-N4-(1-(1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)этил)-N5-

*метилпиримидин-4,5-диамин (A-26a)*

**[0978]** DIPEA (1,7 мл, 9,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-24c (550 мг, 1,9 ммоль) в ДМФА (10 мл) при КТ и перемешивали при КТ в течение 5 мин, затем 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амин (340 мг, 1,9 ммоль) добавляли при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. Добавляли воду (100 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 50% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (500 мг, 65%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 384,26 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 2-хлор-9-(1-(1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)этил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-26b)*

**[0979]** Бромистый циан (276 мг, 2,6 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-26a (400 мг, 1,0 ммоль) в EtOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (рН доводили до 7 добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (350 мг, 43%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 409,44 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) 9-(1-(1-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)этил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-26c и A-26d)*

**[0980]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (320 мг, 2,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-26b (400 мг, 1,0 ммоль) и карбоната натрия (518 мг, 4,9 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (80 мг, 0,1 ммоль), а смесь дегазировали в течение 2 минут, затем перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное соединение объединяли с другой порцией и очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюировали 5% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Рацемат отделяли хиральной

СФХ.

**[0981]** А-26с: Пик-1 концентрировали, что дало указанное в заголовке соединение (27 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  493,59  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,18 (д,  $J = 19,0$  Гц, 1H), 7,51 (к,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,44 (к,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,38 (м,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 7,24 (м,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,39 (к,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 3,59 (т,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 3,37 (с, 6H), 3,23 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 3,14 (т,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 2,67 (м,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 2,46 (с, 2H), 1,91 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 1,49 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,31 (м,  $J = 11,0$  Гц, 3H), 1,22 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H), 1,16 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

**[0982]** А-26d: Пик-2 концентрировали и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (26 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  493,59  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,18 (д,  $J = 18,8$  Гц, 1H), 7,51 (к,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,44 (к,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,38 (м,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 7,24 (м,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,39 (к,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 3,59 (т,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 3,37 (с, 6H), 3,25 (м,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 3,13 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 2,66 (д,  $J = 20,6$  Гц, 1H), 2,45 (с, 2H), 1,90 (с, 1H), 1,49 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,32 (м,  $J = 10,4$  Гц, 3H), 1,22 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H), 1,16 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

Условия препаративной хиральной СФХ

Колонка/размеры: Chiralpak IC (250 x 30) мм, 5 мкм

CO<sub>2</sub>: 60,0%

Совместный растворитель: 40,0% (30 мМ метанольный раствор аммиака в метаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

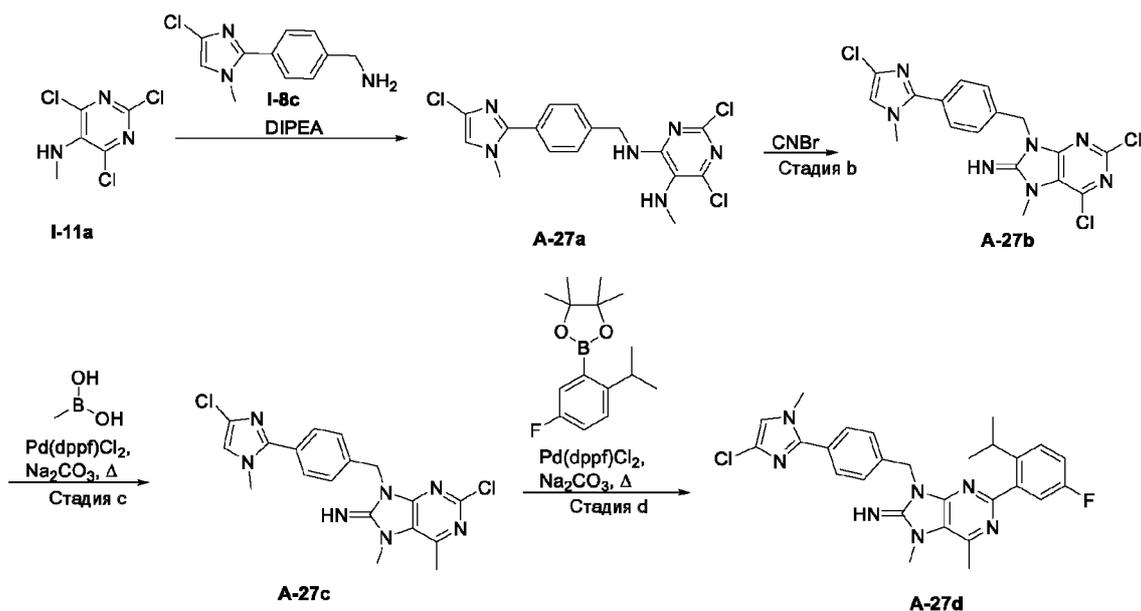
Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 7,0 мин

Загрузка/впрыск: 4,4 мг

**Пример А-27**



Стадия а) 2,6-дихлор-N4-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (A-27a)

**[0983]** DIPEA (12,6 мл, 72,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-11a (5,5 г, 24,1 ммоль) в ТГФ (200 мл) при КТ в течение 5 мин, затем добавляли соединение I-8c (5,8 г, 22,6 ммоль) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 60% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (7,2 г, 73%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 397,24 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия б) 2,6-дихлор-9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-27b)

**[0984]** Бромистый циан (2,6 г, 24,6 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-27a (4 г, 9,9 ммоль) в EtOH (80 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали EtOH (10 мл) и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (2,2 г, 46%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 422,36 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия с) 2-хлор-9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-6,7-диметил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-27c)

**[0985]** Перемешиваемый раствор соединения A-27b (1,5 г, 3 ммоль) и метилбороновую кислоту (280 мг, 4,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (5 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (1,7 г, 16

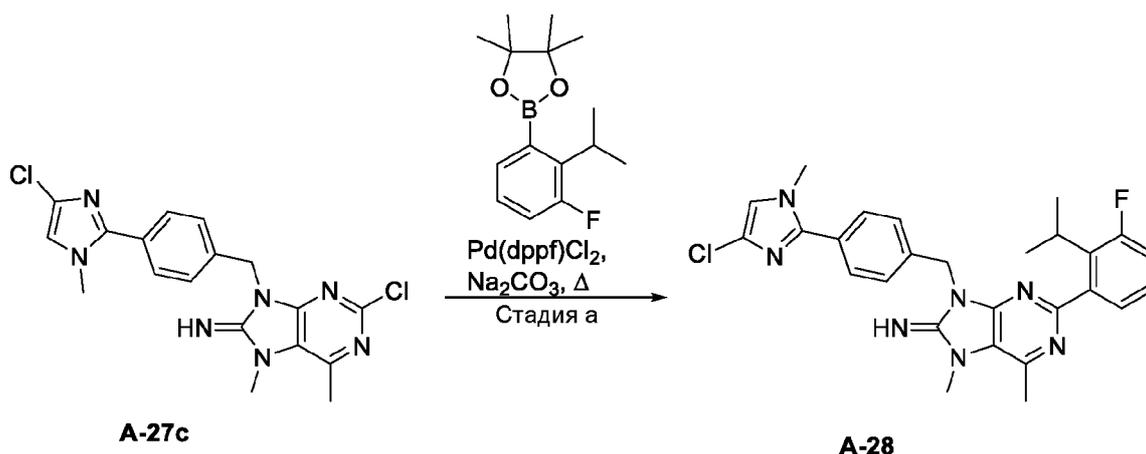
ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (230 мг, 0,31 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (600 мг, 41%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 402,36 [M+ H]<sup>+</sup>.

*Стадия d) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(5-фтор-2-изопропилфенил)-6,7-диметил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-27d)*

**[0986]** Перемешиваемый раствор соединения A-27c (300 мг, 0,7 ммоль) и 2-(5-фтор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (322 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (175 мг, 1,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (53 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (55 мг, 16%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 504,58 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,62 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,42 (к, J = 4,8 Гц, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,27 (к, J = 4,3 Гц, 1H), 7,19 (м, J = 4,0 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,46 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,07 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример A-28

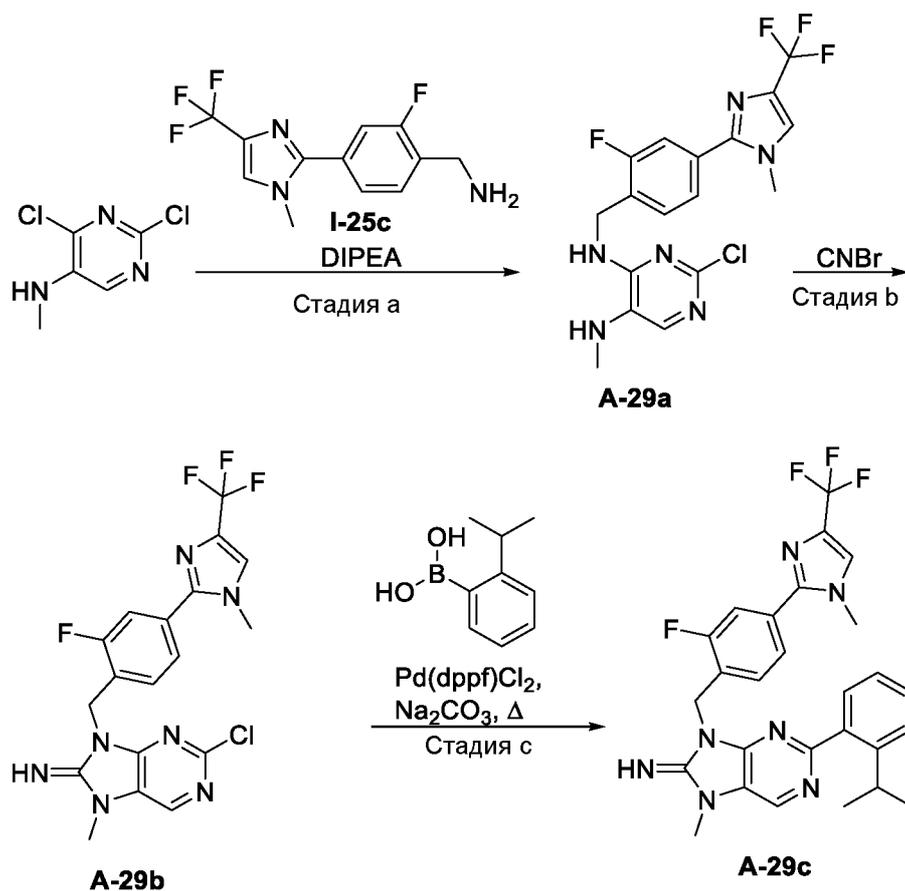


*9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(3-фтор-2-изопропилфенил)-6,7-диметил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-28)*

**[0987]** Перемешиваемый раствор соединения A-27c (200 мг, 0,41 ммоль) и 2-(3-фтор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (205 мг, 0,62 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (110 мг, 1,03 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (34 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединения (35 мг, 16%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 504,58 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,27 (м, J = 3,4 Гц, 2H), 7,16 (м, J = 3,1 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,15 (д, J = 36,0 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,28 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,19 (к, J = 2,6 Гц, 6H).

**Пример A-29**



Стадия а) 2-хлор-N4-(2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (A-29a)

[0988] DIPEA (730 мг, 5,62 ммоль) и соединение I-25c (530 мг, 1,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (200 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (20 мл), затем перемешивали в течение 40 ч при 85 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (300 мг, 51%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 415,34 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия б) 2-хлор-9-(2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-29b)

[0989] Бромистый циан (320 мг, 3,0 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-29a (250 мг, 0,63 ммоль) в EtOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 85 °С в течение 24 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (250 мг, 31%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 440,30 [M+H]<sup>+</sup>.

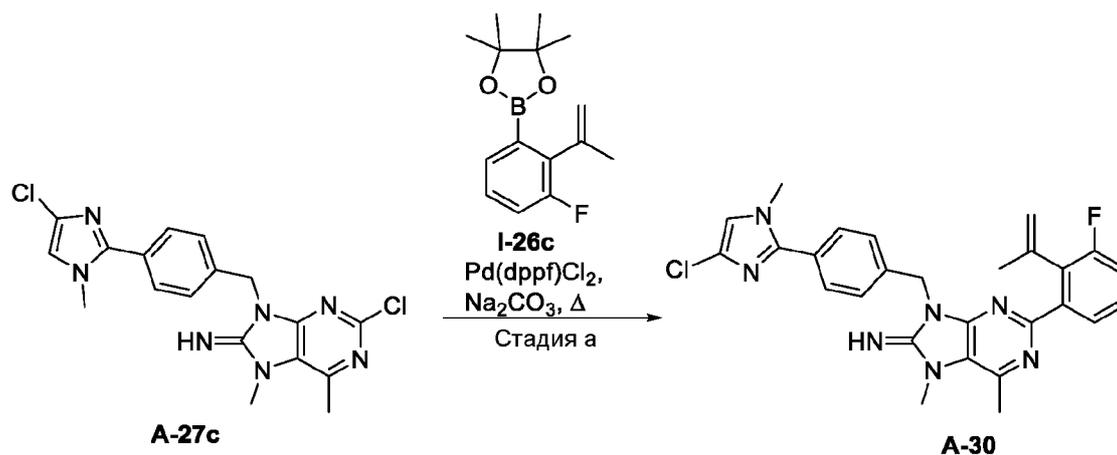
Стадия с) 9-(2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-29c)

[0990] Перемешиваемый раствор соединения A-29b (240 мг, 0,6 ммоль), (2-

изопропилфенил)бороновую кислоту (110 мг, 0,7 ммоль) и карбонат натрия (121 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (22 мг, 0,03 ммоль), а реакцию смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут. Полученную реакцию смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение дважды очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (13 мг, 4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 524,57 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,25 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,48 (м, J = 3,4 Гц, 2H), 7,36 (м, J = 3,4 Гц, 3H), 7,21 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,40 (с, 4H), 1,05 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

#### Пример А-30



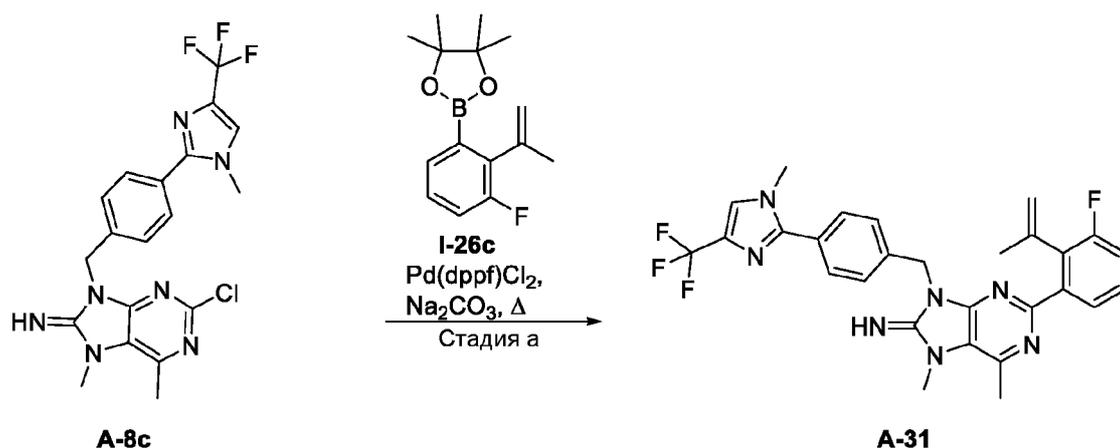
*9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-6,7-диметил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-30)*

[0991] Перемешиваемый раствор соединения А-27с (200 мг, 0,41 ммоль) и соединения I-26с (282 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (110 мг, 1,03 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (34 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере аргона, а реакцию смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ.

Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (20 мг, 9%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 502,56 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,63 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,55 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 5,2 Гц, 4H), 7,23 (м, J = 4,8 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,88 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

**Пример A-31**



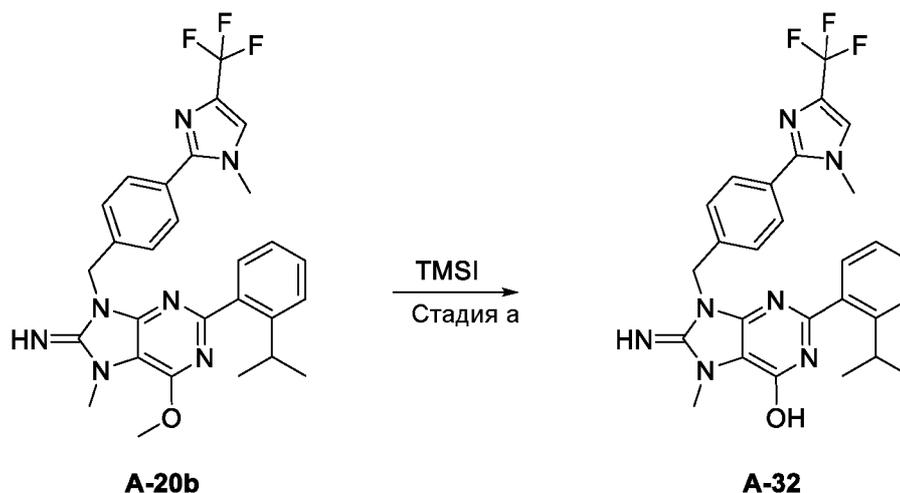
*2-(3-Фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-31)*

[0992] Перемешиваемый раствор соединения A-8c (130 мг, 0,3 ммоль) и соединения I-26c (190 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (74 мг, 0,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (23 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно дважды очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (30 мг, 19%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 536,60 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,92 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,56 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (м, J = 4,3 Гц, 1H), 7,23 (м, J = 3,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,89 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,66 (с,

3H), 1,99 (с, 3H).

**Пример А-32**

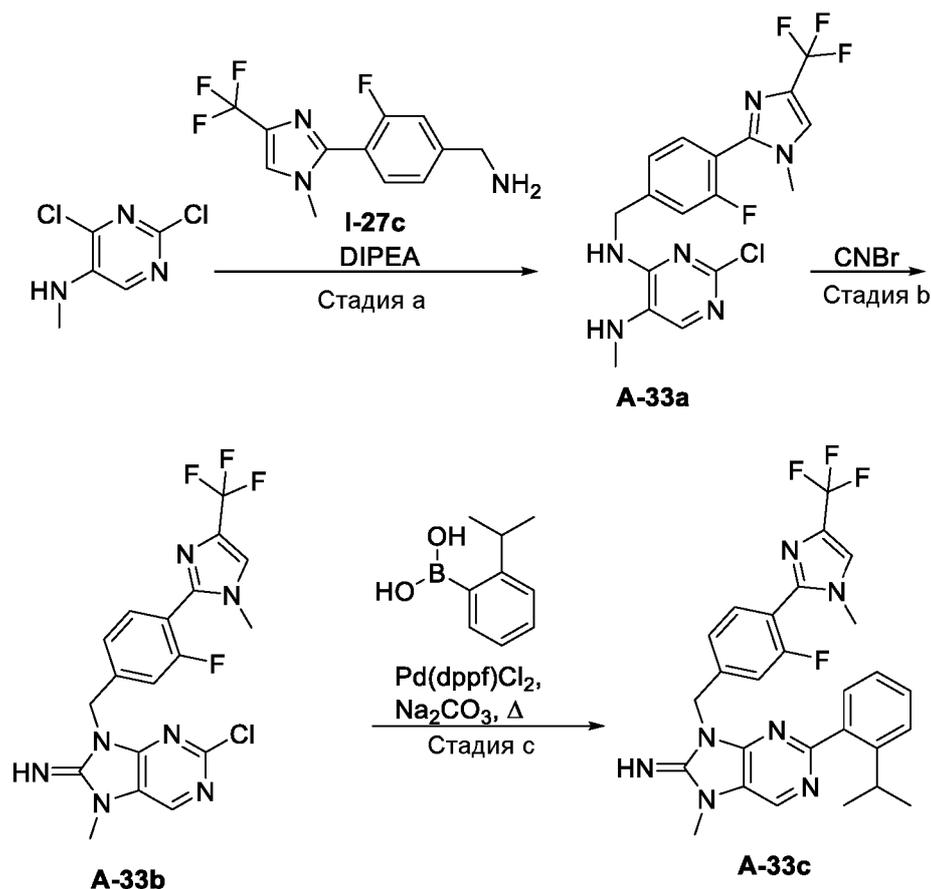


**[0993]** 8-имино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ол (А-32)

**[0994]** Триметилиодсилан (0,31 мл, 2,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-20b (300 мг, 0,6 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 80 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ледяную воду, а смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 9% MeOH в ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (4,5 г) в виде твердого вещества. Соединение с примесями очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (34 мг, 11%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 522,59 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,28 (с, 1H), 7,92 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,33 (т, J = 3,6 Гц, 3H), 7,18 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,75 (с, 6H), 1,05 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

**Пример А-33**



*Стадия а) 2-хлор-N4-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамин (A-33a)*

**[0995]** DIPEA (360 мг, 2,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (100 мг, 0,6 ммоль) и соединения I-27c (385 г, 0,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 85 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (200 мг, 61%). ЖХМС (ИЭР+) 415,28 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2-хлор-9-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-33b)*

**[0996]** Бромистый циан (192 мг, 1,8 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-33a (150 мг, 0,4 ммоль) в EtOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 40 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с пентаном, диэтиловым эфиром и EtOAc, что дало указанное в заголовке соединение (159 мг, 25%). ЖХМС (ИЭР+) 440,27 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с)*

**[0997]** 9-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-

изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-имин (А-33с)

[0998] Перемешиваемый раствор соединения А-33b (100 мг, 0,23 ммоль), (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (45 мг, 0,3 ммоль) и карбоната натрия (51 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в микроволновой пробирке дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (9 мг, 0,01 ммоль), а реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали на препаративной колонке Kromosil С18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в Н<sub>2</sub>О: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали. Остаток дополнительно очищали СФХ и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (8 мг, 6%). ЖХМС (ИЭР+) m/z 524,61 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,23 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,47 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,4 Гц, 3H), 7,31 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,19 (к, J = 13,6 Гц, 2H), 3,57 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 3,42 (к, J = 8,0 Гц, 4H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralcel OJ-H (250 x 21 мм), 5 мкм

СО<sub>2</sub>: 90,0%

Совместный растворитель: 10,0% (0,5% диэтиламин в метанол)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

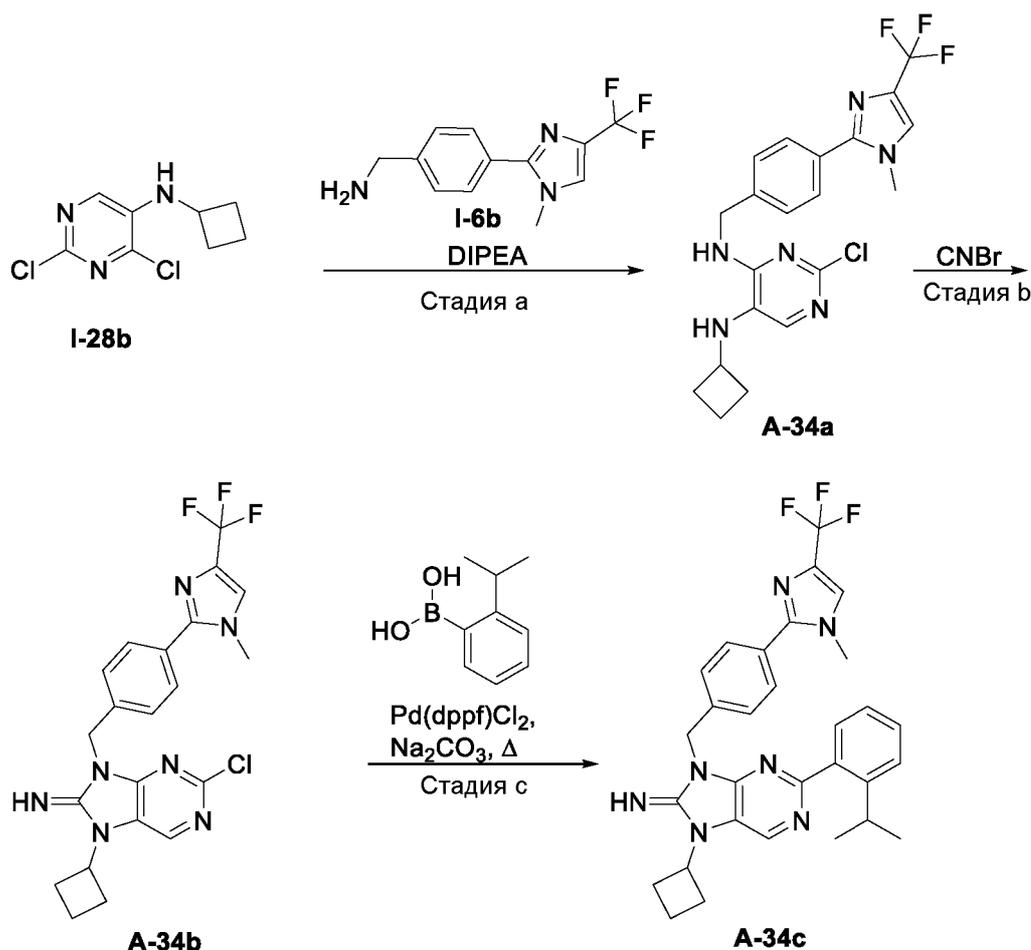
Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 14 мин

Загрузка/впрыск: 1,5 мг

**Пример А-34**



*Стадия а) 2-хлор-N5-циклобутил-N4-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тиримидин-4,5-диамин (A-34a)*

**[0999]** DIPEA (8 мл, 45,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-28b (5,2 г, 15,3 ммоль) и соединения I-6b (4,1 г, 15,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 80 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30-40% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (120 мг, 1%) в виде твердого вещества.

*Стадия б) 2-хлор-7-циклобутил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-34b)*

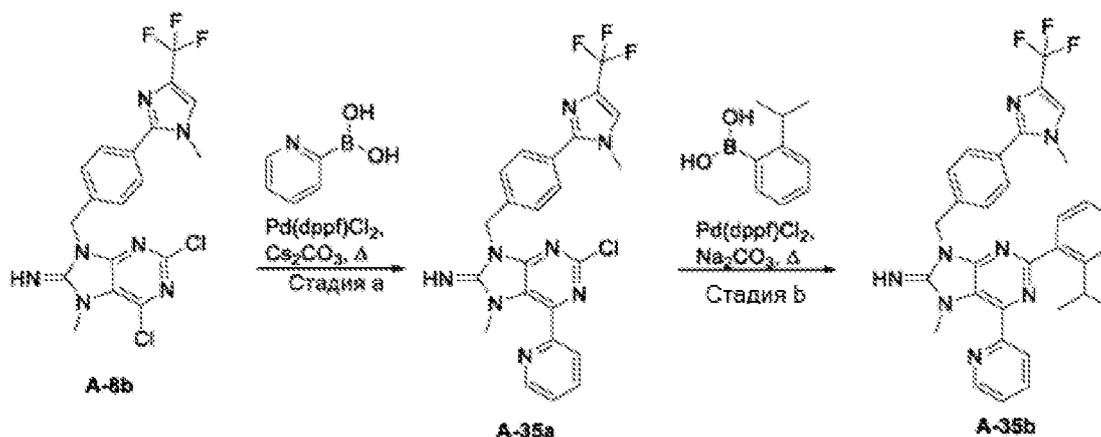
**[1000]** Бромистый циан (42 мг, 0,4 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-34a (100 мг, 0,2 ммоль) в EtOH (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 10 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 80% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (110 мг, 38%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 462,38 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия с) 7-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-34с)

[1001] К перемешиваемому раствору соединения A-34b (110 мг, 0,1 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (17 мг, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли карбонат натрия (21 мг, 0,2 ммоль) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. Добавляли ДХМ (6 мг, 0,01 ммоль) и дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут, затем реакцию смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Объединенный органический слой, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединения (18 мг, 41%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 546,65 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,53 (с, 1H), 7,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,49 (м, J = 5,7 Гц, 3H), 7,38 (м, J = 3,6 Гц, 2H), 7,23 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 88,4 Гц, 1H), 5,05 (м, J = 29,3 Гц, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,48 (м, J = 6,6 Гц, 1H), 2,76 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,34 (м, J = 5,2 Гц, 2H), 1,92 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 1,77 (м, J = 4,5 Гц, 1H), 1,10 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

#### Пример A-35



Стадия а) 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-6-(тиридин-2-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-35а)

[1002] Пиридин-2-илбороновую кислоту (317 мг, 2,6 ммоль) и карбонат цезия (3,5 г, 11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-8b (1,0 г, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) и воде (6 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли

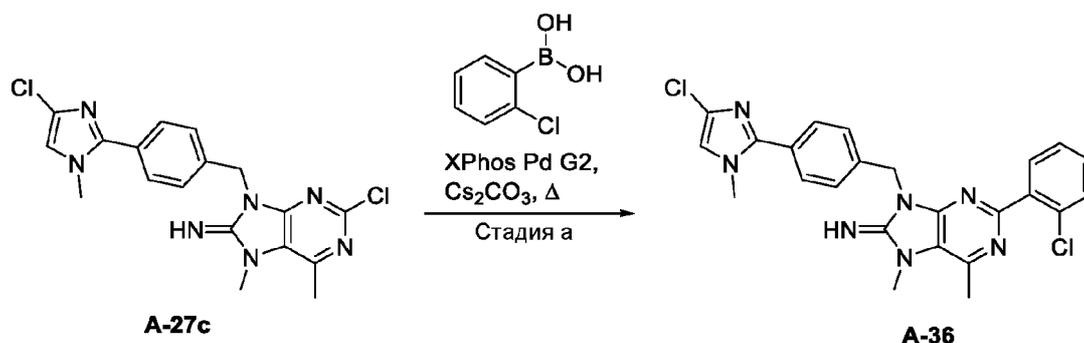
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (176 мг, 0,22 ммоль), а реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% MeOH / ДХМ, что дало указанное в заголовке соединение (220 мг, 5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 499,45 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-6-(тиридин-2-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-35b)*

**[1003]** (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (40 мг, 0,24 ммоль) и карбонат натрия (38 мг, 0,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-35a (220 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (10 мг, 0,01 ммоль), а смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (40 мг, 57%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 583,69 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,75 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,01 (м, J = 3,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,51 (м, J = 2,1 Гц, 3H), 7,41 (м, J = 4,8 Гц, 2H), 7,25 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,55 (м, J = 6,8 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 1,14 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

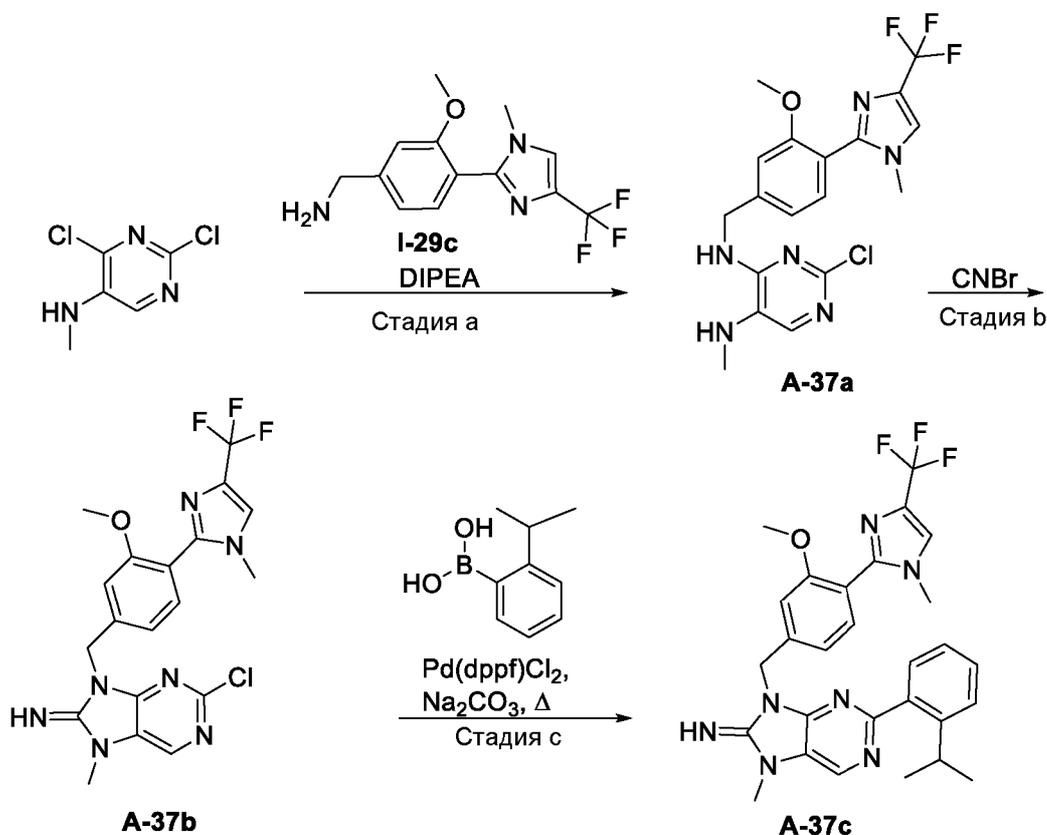
### Пример A-36



*9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-хлорфенил)-6,7-диметил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-36)*

[1004] (2-Хлорфенил)бороновую кислоту (158 мг, 1 ммоль) и карбонат цезия (820 мг, 2,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-27с (250 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 20 мин, затем добавляли XPhos-Pd-G2 (40 мг, 0,05 ммоль), а смесь дегазировали в течение 10 минут, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc (100 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилировали, что дало указанное в заголовке соединение (17 мг, 6%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 478,41 [M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,63 (м, J = 4,2 Гц, 3H), 7,46 (м, J = 4,4 Гц, 5H), 7,35 (с, 1H), 6,39 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 48,2 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 2,67 (д, J = 8,8 Гц, 3H).

**Пример А-37**



Стадия а) 2-хлор-N4-(3-метокси-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (А-37а)

[1005] DIPEA (2,2 мл, 12,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения I-

29с (1,8 г, 5,9 ммоль) и 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (1,12 г, 6,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 80 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 80-90% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (1,3 г, 48%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 427,27 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 2-хлор-9-(3-метокси-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-37b)*

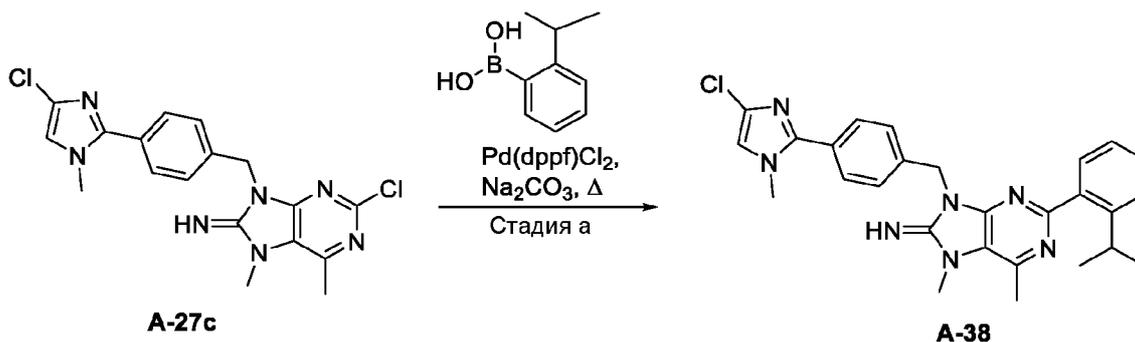
**[1006]** Бромистый циан (60 мг, 0,6 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения А-37а (100 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, что дало указанное в заголовке соединение (130 мг, 83%). ЖХМС (ИЭР+) 452,27 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) 2-(2-изопропилфенил)-9-(3-метокси-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-37c)*

**[1007]** К перемешиваемому раствору соединения А-37b (130 мг, 0,2 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (40 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли карбонат натрия (50 мг, 0,5 ммоль) в микроволновой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (15 мг, 0,02 ммоль), а смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через слой целита. Объединенный органический слой, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (25 мг, 25%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 536,60 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,23 (с, 1H), 7,88 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,48 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,5 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,42 (д, J = 31,8 Гц, 7H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример А-38

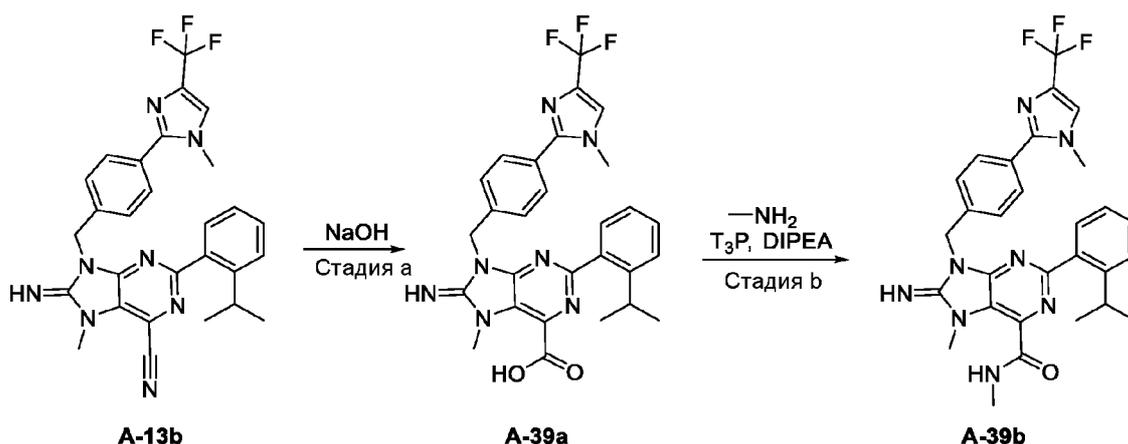


Стадия а) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-6,7-диметил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-38)

[1008] (2-Изопропилфенил)бороновую кислоту (142 мг, 0,9 ммоль) и карбонат натрия (300 мг, 2,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-27с (400 мг, 0,6 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (47 мг, 0,06 ммоль), а смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой, экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (100 мг, 34%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 486,57[M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,62 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,48 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,36 (м, J = 4,0 Гц, 3H), 7,21 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,42 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

#### Пример А-39



*Стадия а) 8-имино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-карбоновая кислота (A-39a)*

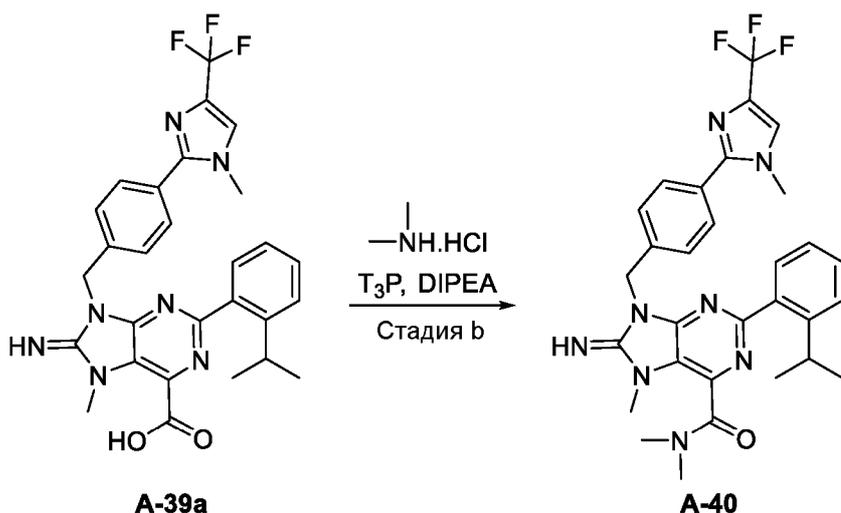
**[1009]** К перемешиваемому раствору соединения A-13b (100 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (38 мг, 0,94 ммоль) при КТ. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч, затем концентрировали. Добавляли воду и нейтрализовали 6N HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили, что дало указанное в заголовке соединение (90 мг, 86%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 550,61 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 8-имино-2-(2-изопропилфенил)-N,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-карбоксамид (A-39b)*

**[1010]** DIPEA (57 мг, 0,43 ммоль) и T<sub>3</sub>P (113 мг, 0,43 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С раствор соединения A-39a (80 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (15 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли метиламин (2M в ТГФ) (0,73 мл, 1,5 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли воду, а смесь экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (65 мг, 79%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 563,62 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,66 (к, J = 4,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 4,2 Гц, 2H), 7,62 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,41 (м, J = 3,9 Гц, 2H), 7,25 (м, J = 2,3 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,41 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 2,83 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

**Пример A-40**

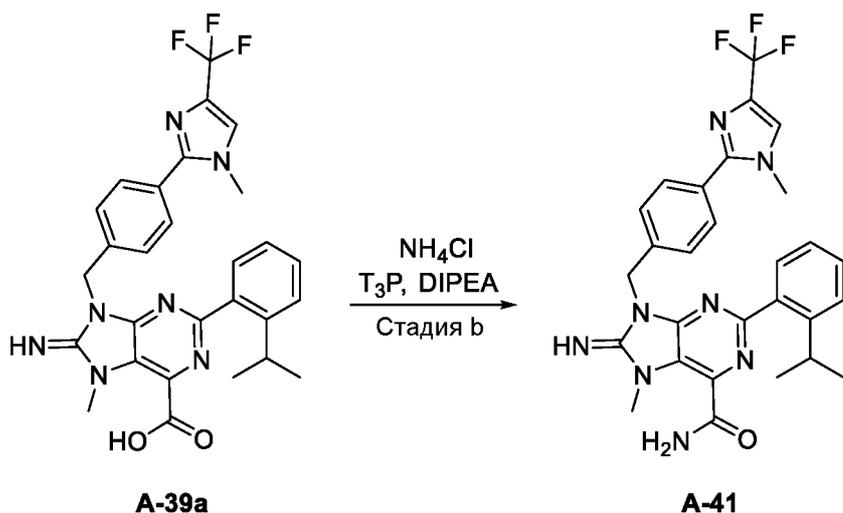


Стадия а) 8-имино-2-(2-изопропилфенил)-N,N,7-триметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-карбоксамид (A-40)

[1011] DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) и T<sub>3</sub>P (0,1 мл, 0,4 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С раствор соединения A-39a (70 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (15 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли диметиламина гидрохлорид (21 мг, 0,3 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли воду, а смесь экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с другой порцией и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (60 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 577,63 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (м, J = 4,7 Гц, 3H), 7,39 (м, J = 3,1 Гц, 2H), 7,24 (м, J = 2,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 36,3 Гц, 1H), 5,20 (д, J = 40,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,43 (с, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

**Пример A-41**

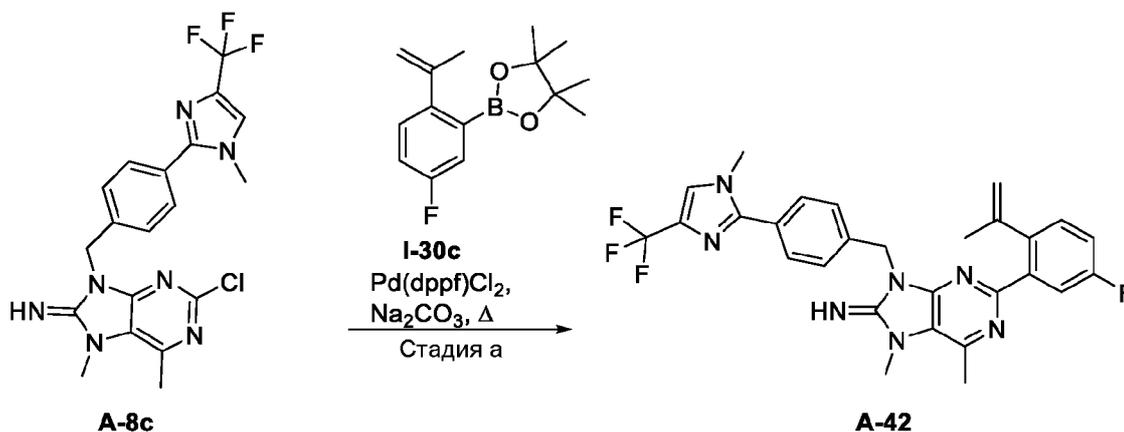


Стадия а) 8-амино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8,9-дигидро-7H-пурин-6-карбоксамид (A-41)

**[1012]** DIPEA (0,06 мл, 0,3 ммоль) и T<sub>3</sub>P (0,08 мл, 0,3 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С раствор соединения A-39a (60 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (15 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем хлорид аммония (18 мг, 0,3 ммоль) добавляли при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли ледяную воду, а смесь экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Органический слой промывали водой, соевым раствором и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с другой порцией и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилировали, что дало указанное в заголовке соединения (52 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 549,60 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,04 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,67 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 7,63 (к, J = 2,9 Гц, 1H), 7,43 (м, J = 6,7 Гц, 4H), 7,25 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 48,1 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 52,0 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,46 (с, 1H), 1,10 (с, 6H).

#### Пример A-42

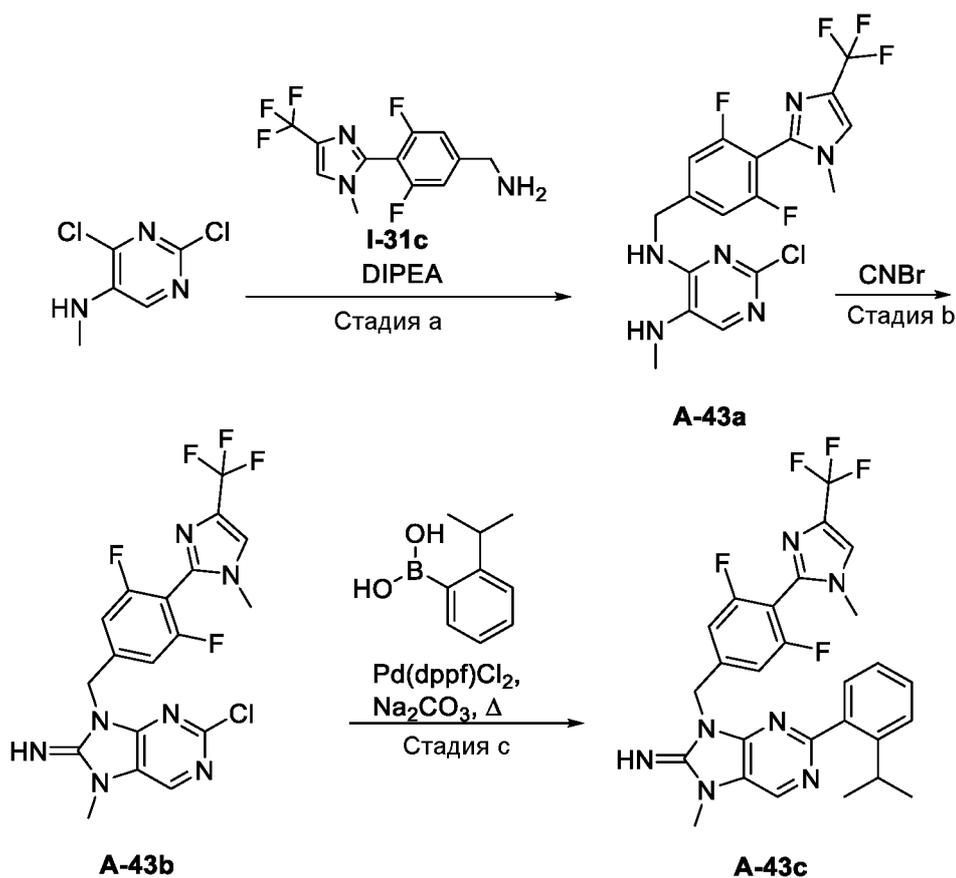


Стадия а) 2-(5-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-6,7-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-42)

[1013] Перемешиваемый раствор соединения А-8с (500 мг, 1,0 ммоль) и соединения I-30с (758 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (255 мг, 2,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (79 мг, 0,1 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (15 мг, 2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 536,60 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,92 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,47 (м, J = 3,9 Гц, 3H), 7,27 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 7,21 (м, J = 3,9 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,14 (д, J = 42,0 Гц, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,80 (с, 3H).

**Пример А-43**



*Стадия а) 2-хлор-N4-(3,5-дифтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилтиримидин-4,5-диамин (A-43a)*

**[1014]** DIPEA (1,5 г, 11,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина (200 мг, 1,1 ммоль) и соединения I-31c (873 мг, 1,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 85 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% EtOAc в петролейном эфире, что дало указанное в заголовке соединение (400 мг, 37%). ЖХМС (ИЭР+) 433,32 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия б) 2-хлор-9-(3,5-дифтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-43b)*

**[1015]** Бромистый циан (490 мг, 4,6 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения A-43a (400 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 95 °С в течение 24 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (400 мг, 17%). ЖХМС (ИЭР+) 458,33 [M+H]<sup>+</sup>.

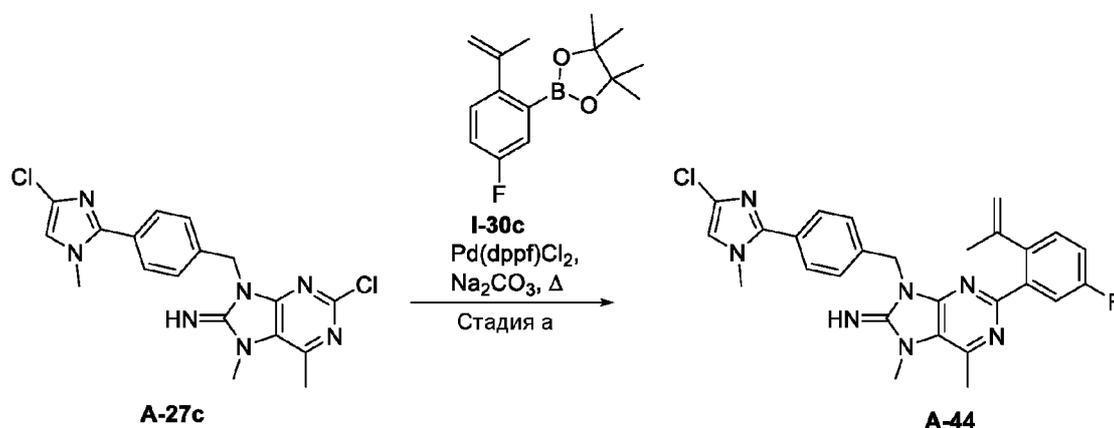
*Стадия с) 9-(3,5-дифтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-43c)*

**[1016]** Перемешиваемый раствор соединения A-43b (350 мг, 0,8 ммоль), (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (150 мг, 0,9 ммоль) и карбоната натрия (170 мг, 1,6

ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в микроволновой пробирке дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (62 мг, 0,08 ммоль), а реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% MeOH / ДХМ. Полученный остаток дополнительно дважды очищали обращенно-фазной хроматографией в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Соединение с примесями дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (7 мг, 1%). ЖХМС (ИЭР+) m/z 542,54 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,47 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,4 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,22 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,20 (д, J = 41,3 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,42 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

#### Пример А-44



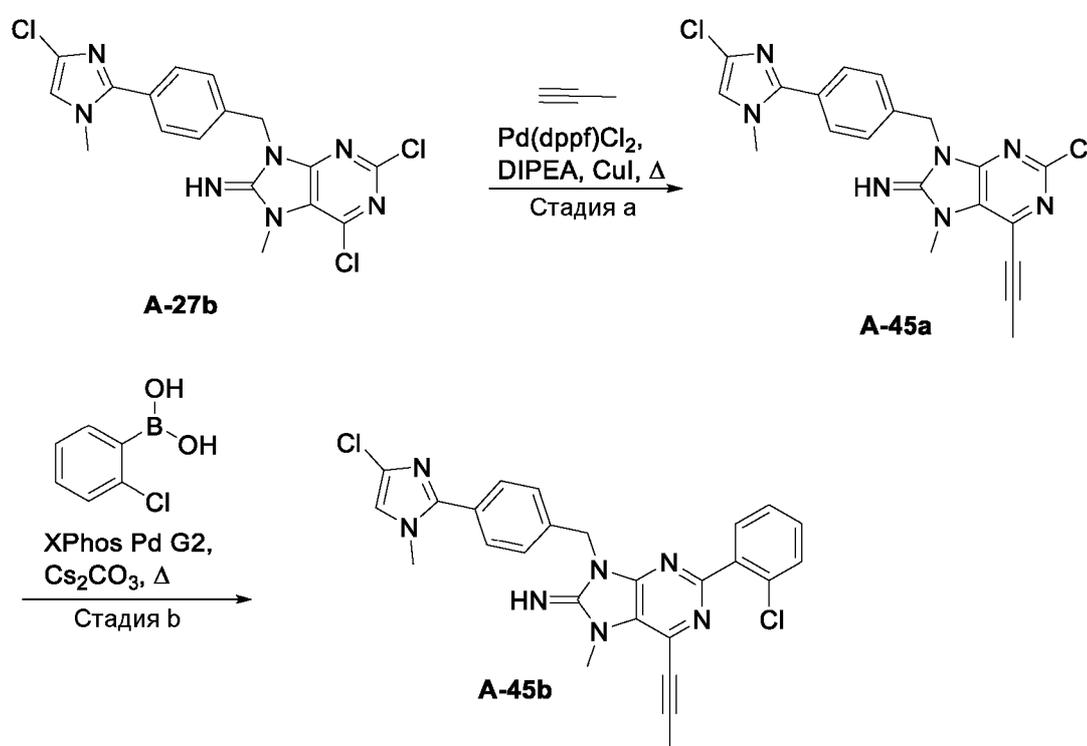
*Стадия а) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(5-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-6,7-диметил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (А-44)*

[1017] Перемешиваемый раствор соединения А-27с (300 мг, 0,7 ммоль) и соединения I-30с (553 мг, 0,8 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (172 мг, 1,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (53 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5-10% MeOH / ДХМ.

Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Полученный остаток из пика-1 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (20 мг, 6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 502,52 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,63 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (м, J = 5,7 Гц, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,27 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 7,21 (м, J = 3,9 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,79 (с, 3H).

### Пример A-45



*Стадия а) 2-хлор-9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-6-(проп-1-ин-1-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-45a)*

**[1018]** DIPEA (0,6 мл, 3,4 ммоль), иодид меди (41 мг, 0,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (74 мг, 0,1 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору соединения A-27b (500 мг, 1,0 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 20 минут, затем добавляли проп-1-ин (0,05 мл, 1,1 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при

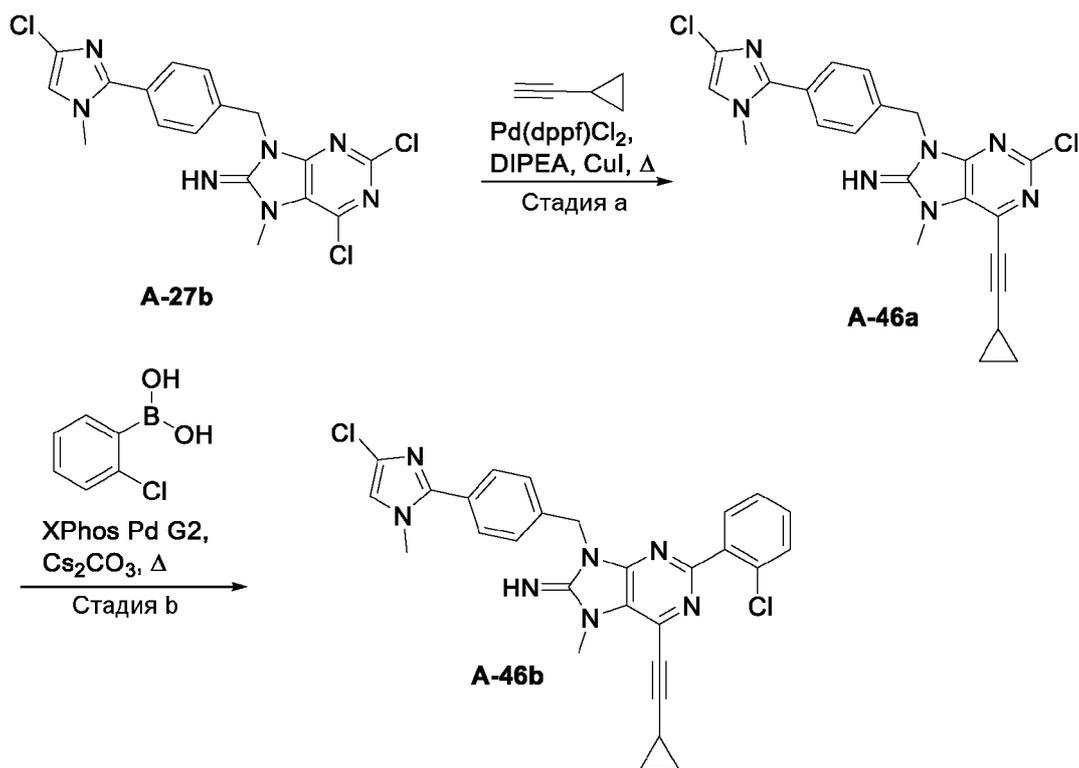
пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (600 мг, 58%) в виде жидкости. МС (ИЭР+) m/z 426,40 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия b) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-хлорфенил)-7-метил-6-(проп-1-ин-1-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-45b)*

**[1019]** (2-Хлорфенил)бороновую кислоту (147 мг, 0,94 ммоль) и карбонат цезия (764 мг, 2,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения А-45а (500 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 20 мин, затем добавляли XPhos-Pd-G2 (37 мг, 4,69 ммоль), а смесь дегазировали в течение 10 минут, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc (100 мл), а фильтрат промывали водой и солевым раствором (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Bridge C18 (30 x 250) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Полученный остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (20 мг, 8%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 502,44 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,62 (м, J = 3,3 Гц, 3H), 7,46 (м, J = 3,5 Гц, 5H), 7,35 (с, 1H), 6,76 (д, J = 35,6 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 51,3 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,60 (д, J = 13,4 Гц, 3H), 2,18 (с, 3H).

#### **Пример А-46**



*Стадия а) 2-хлор-9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-6-(циклопропилэтинил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-46a)*

**[1020]** DIPEA (1,3 мл, 7,4 ммоль), иодид меди (89 мг, 0,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (155 мг, 0,2 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору соединения A-27b (1 г, 2,1 ммоль) в ДМФА (12 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли этинилциклопропан (210 мг, 3,2 ммоль), а реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду и экстрагировали ДХМ (3х 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что дало указанное в заголовке соединение (1,3 г, 51%). МС (ИЭР+) m/z 452,41 [M+H]<sup>+</sup>.

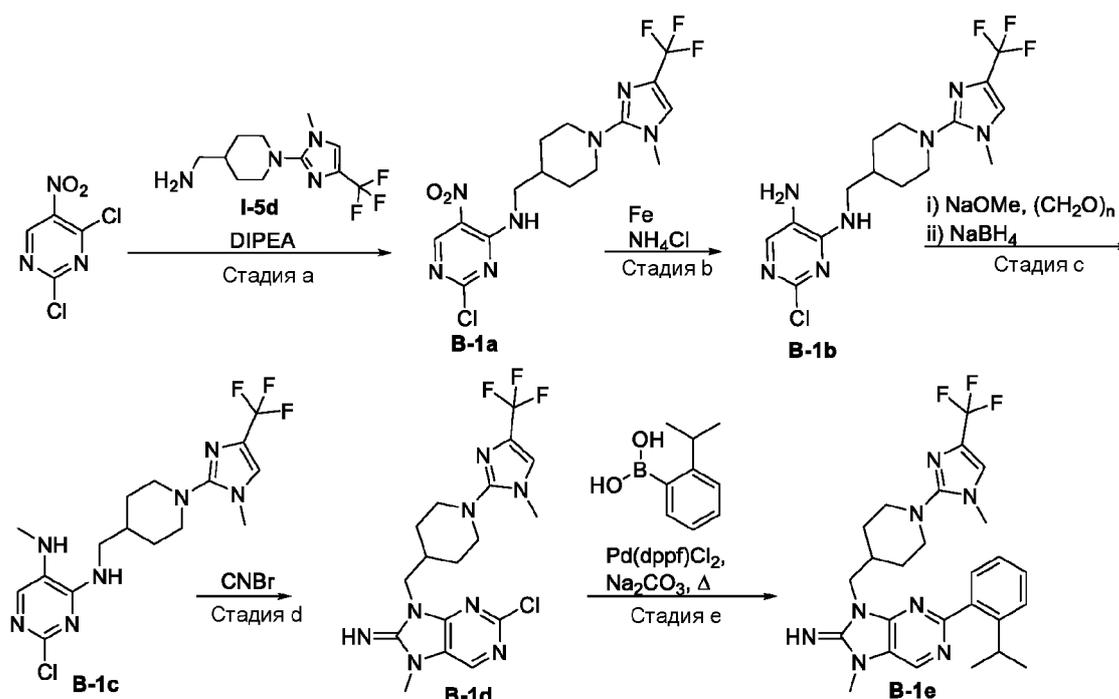
*Стадия б) 9-(4-(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-хлорфенил)-6-(циклопропилэтинил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (A-46b)*

**[1021]** (2-Хлорфенил)бороновую кислоту (350 мг, 2,2 ммоль) и карбонат цезия (1,8 г, 5,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения A-46a (1,3 г, 1,1 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 мин, затем XPhos-Pd-G2 (90 мг, 0,11 ммоль), а смесь дегазировали в течение 5 минут, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч.

Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 3%  $\text{MeOH}$  / ДХМ. Полученный остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ :  $\text{MeCN}$  в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединения (20 мг, 3%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+)  $m/z$  528,53  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  7,61 (м,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,51 (м,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,42 (м,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,58 (с, 1H), 1,70 (м,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 0,99 (м,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 0,86 (м,  $J = 2,6$  Гц, 1H).

### Пример В-1



*Стадия а) 2-хлор-N-((1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-5-нитропиримидин-4-амин (B-1a)*

[1022] DIPEA (2,12 мл, 12,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (1,42 г, 7,32 ммоль) и соединения I-5d (1,6 г, 6,1 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Добавляли воду (40 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 25% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединения (1 г) в виде твердого

вещества. ЖХМС (ИЭР+) 420,24 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия b) 2-хлор-N4-((1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4,5-диамин (B-1b)*

**[1023]** Fe (472 мг, 8,50 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (180 мг, 3,40 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору соединения В-1а (1 г, 1,7 ммоль) в этаноле (15 мл), ТГФ (15 мл) и воде (6 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (20 мл) экстрагировали EtOAc (2 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (2 x 5 мл) и н-пентаном (2 x 5 мл), что дало указанное в заголовке соединение (800 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 390,34 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия c) 2-хлор-N5-метил-N4-((1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4,5-диамин (B-1c)*

**[1024]** NaOMe (2,5M в MeOH) (1,2 мл, 5,13 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения В-1b (800 мг, 2,1 ммоль) и параформальдегида (93 мг, 3,1 ммоль) в MeOH (5 мл). Смесь нагревали в течение 2 ч при 60 °С, затем NaBH<sub>4</sub> (194 мг, 5,13 ммоль) добавляли при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали. К остатку добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (2 x 5 мл) и н-пентаном (2 x 5 мл), что дало указанное в заголовке соединение (500 мг, 57%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 404,32 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия d) 2-хлор-7-метил-9-((1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7H-пурин-8(9H)-имин (B-1d)*

**[1025]** Бромистый циан (420 мг, 4,00 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения В-1c (450 мг, 1,00 ммоль) в EtOH (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (2 x 5 мл) и н-пентаном (2 x 5 мл), что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (500 мг) в виде жидкости. МС (ИЭР+) 429,26 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

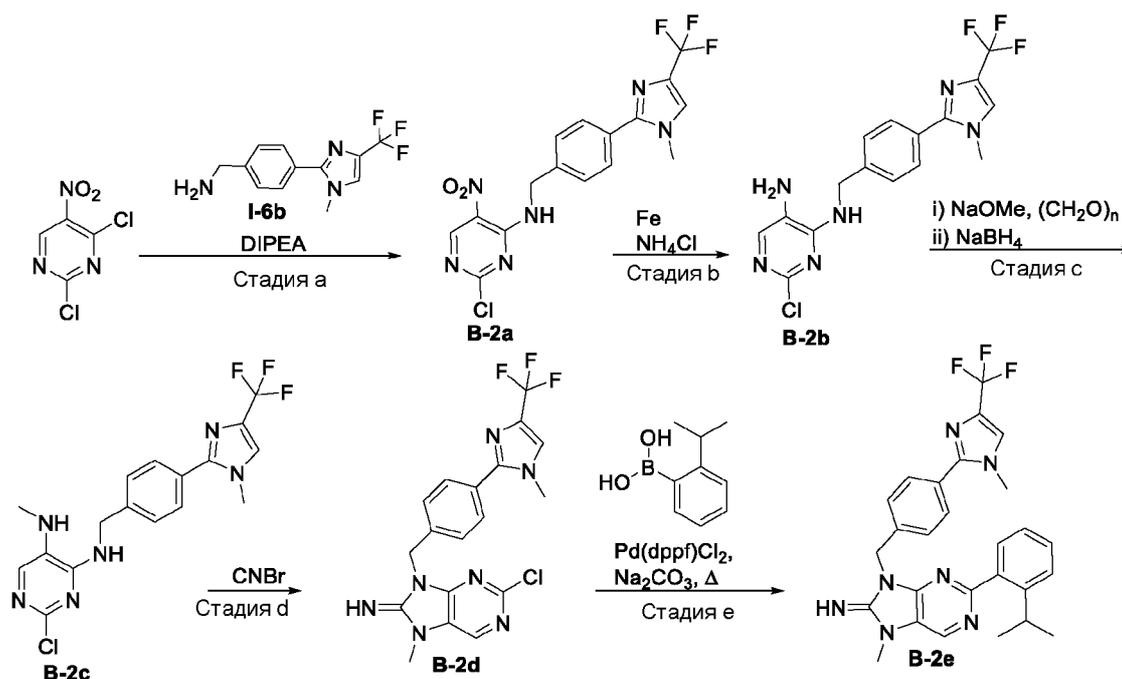
*Стадия e) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-((1-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-*

*имидазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7Н-пурин-8(9Н)-имин (В-1е)*

**[1026]** Карбонат натрия (130 мг, 1,22 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (96 мг, 0,60 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения В-1d (500 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (36 мг, 0,05 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл), а объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Указанное в заголовке соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19 X 150) мм 5 мкм, используя 0,1% муравьиную кислоту в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. К полученному соединению добавляли воду (20 мл), доводили рН до 9 добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали, что дало указанное в заголовке соединение (52 мг, 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 513,43 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1H), 7,50 (м, J = 2,9 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,38 (м, J = 3,3 Гц, 1H), 7,24 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,83 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,26 (т, J = 10,2 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 11,4 Гц, 2H), 2,07 (с, 1H), 1,66 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 1,44 (м, J = 6,1 Гц, 2H), 1,18 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример В-2



*Стадия а) 2-хлор-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-5-нитропиримидин-4-амин (B-2a)*

**[1027]** DIPEA (13,7 мл, 78,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (9,1 г, 47,0 ммоль) и соединения I-6b (10 г, 39,2 ммоль) в ДМФА (45 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Добавляли воду (80 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 25% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединение (4,1 г) в виде жидкости. ЖХМС (ИЭР+) 413,12 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия б) 2-хлор-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)пиримидин-4,5-диамин (B-2b)*

**[1028]** Fe (2,6 г, 46,03 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (985 мг, 18,41 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при КТ к перемешиваемому раствору соединения B-2a (4 г, 9,20 ммоль) в этаноле (20 мл), ТГФ (20 мл) и воде (8 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 75% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединение (2,5 г, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 383,19 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия с) 2-хлор-N5-метил-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-*

*ил)бензил)тримидин-4,5-диамин (B-2c)*

**[1029]** Раствор NaOMe (25%, 2,80 г, 12,80 ммоль) в MeOH добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения В-2b (1 г, 2,6 ммоль) и параформальдегида (115 мг, 3,84 ммоль) в MeOH (20 мл). Смесь нагревали в течение 16 ч при 60 °С, затем NaBH<sub>4</sub> (242 мг, 6,40 ммоль) добавляли при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем концентрировали. К остатку добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 75% EtOAc / петролейный эфир, что дало указанное в заголовке соединение (200 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 397,21 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия d) 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (B-2d)*

**[1030]** Бромистый циан (111 мг, 1,1 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения В-2c (180 мг, 0,44 ммоль) в EtOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Другую порцию бромистого циана (56 мг, 0,53 ммоль) добавляли и нагревали при 80 °С в течение 8 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (2 x 5 мл) и н-пентаном (2 x 5 мл), что дало неочищенное указанное в заголовке соединение (100 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 422,24 [M+H]<sup>+</sup>. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

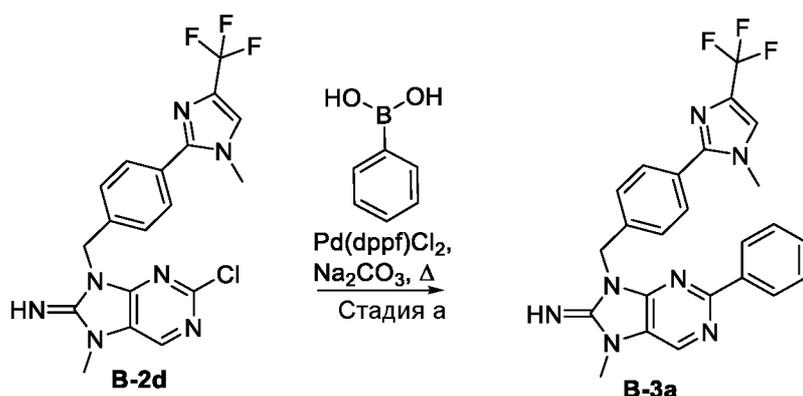
*Стадия e) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (B-2e)*

**[1031]** Карбонат натрия (25 мг, 0,23 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (23 мг, 0,14 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения В-2d (100 мг, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (7 мг, 0,01 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл), а объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 5% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19 X 150) мм 5 мкм, используя 0,1% муравьиную кислоту в H<sub>2</sub>O:

MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (12 мг, 24%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  506,28  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,23 (с, 1H), 7,91 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,67 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 7,48 (м,  $J = 2,6$  Гц, 3H), 7,38 (м,  $J = 3,7$  Гц, 2H), 7,23 (м,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 1,09 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H).

### Пример В-3

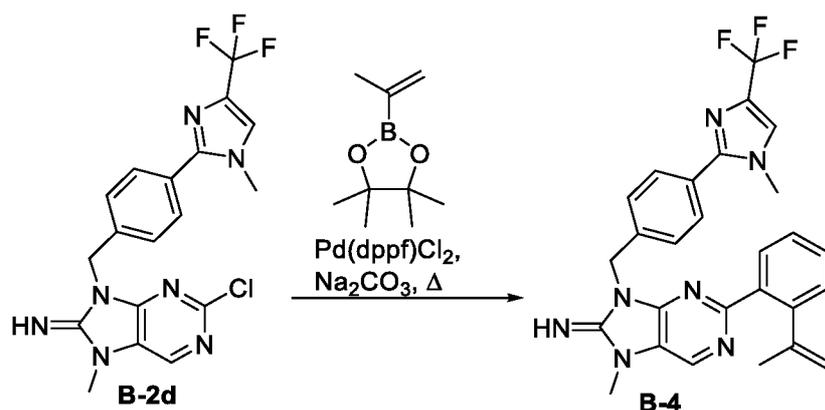


*Стадия а) 7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-фенил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (В-3а)*

**[1032]** Карбонат натрия (111 мг, 1,0 ммоль) и фенилбороновую кислоту (213 мг, 1,74 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения В-2d (160 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (128 мг, 0,2 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19 X 150) мм 5 мкм, используя 0,1% муравьиную кислоту в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (40 мг, 24%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+)  $m/z$  464,44  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,32 (м,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,91 (д,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,45 (м,  $J = 3,4$  Гц, 3H), 6,52 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,38 (с, 3H).

### Пример В-4



7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (B-4)

**[1033]** Карбонат цезия (243 мг, 0,74 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (65 мг, 0,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения В-3а (390 мг, 0,3 ммоль) в толуоле (10 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 мг, 0,03 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19 X 150) мм 5 мкм, используя 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы. Остаток дополнительно очищали препаративной СФХ, что дало указанное в заголовке соединение (30 мг, 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 504,50 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,21 (с, 1H), 7,92 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,68 (к, J = 5,5 Гц, 3H), 7,49 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (м, J = 3,2 Гц, 2H), 7,26 (м, J = 2,2 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,61 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 1,78 (с, 3H).

Условия препаративной СФХ

Колонка/размеры: Chiralcel AD-H (250 x 4,6 мм), 5 мкм

CO<sub>2</sub>: 80,0%

Совместный растворитель: 20,0% (30 mM метанольный раствор аммиака в метаноле)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

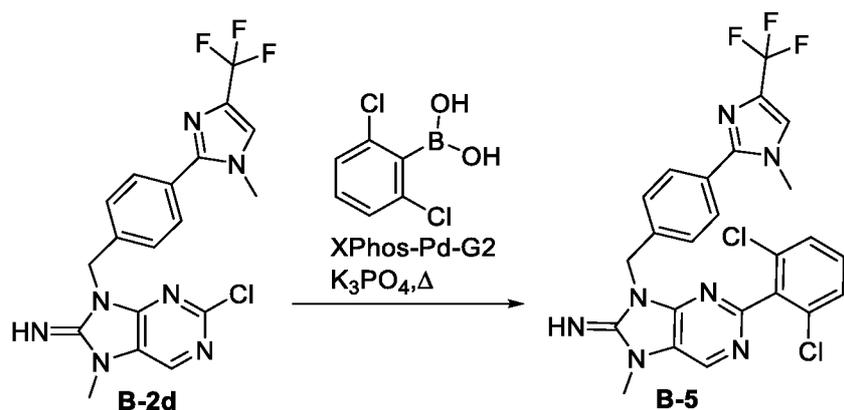
Противодавление: 90,0 бар

УФ: 214 нм

Время стека: 10,5 мин

Загрузка/впрыск: 9,5 мг

**Пример В-5**

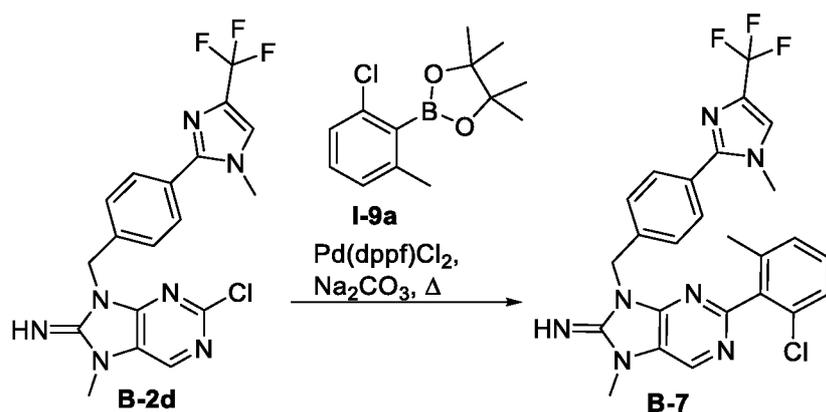


*2-(2,6-дихлорфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (B-5)*

**[1034]** (2,6-Дихлорфенил)бороновую кислоту (132 мг, 0,7 ммоль) и  $K_3PO_4$  (80,3 мг, 0,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения В-3а (350 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин аргоном, добавляли Xphos-Pg-G2 (20 мг, 0,03 ммоль), а полученную реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 8% MeOH в ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM  $NH_4HCO_3$  в  $H_2O$ : MeCN в качестве подвижной фазы. Продукт с примесями дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 0,1% муравьиную кислоту в  $H_2O$ : MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (22 мг, 6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 532,45  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,57 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,48 (к,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 5,20 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,43 (с, 3H).

**Пример В-7**

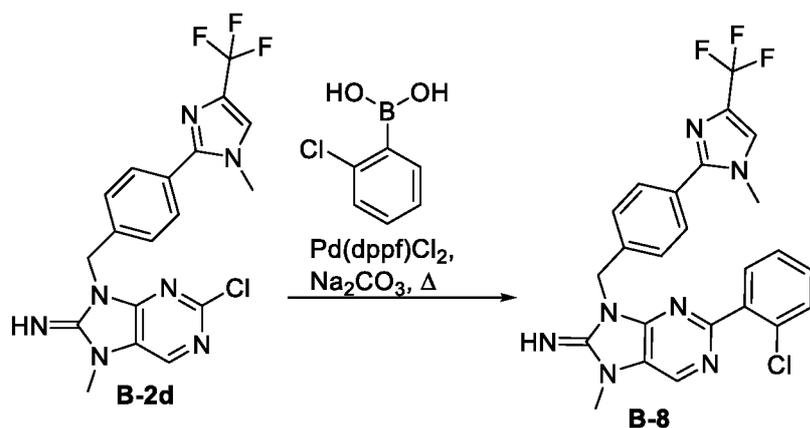


2-(2-хлор-6-метилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (B-7)

**[1035]** Карбонат натрия (238 мг, 2,3 ммоль) и соединение I-9a (310 мг, 1,13 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения B-3a (250 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (10 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (37 мг, 0,05 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 4% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединения (12 мг, 5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 512,46 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 10,28 (с, 1H), 7,64 (д, J = 30,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,72 (с, 1H), 3,00 (м, J = 10,8 Гц, 2H), 2,07 (м, J = 6,3 Гц, 2H), 1,38 (м, J = 15,7 Гц, 7H).

#### Пример B-8

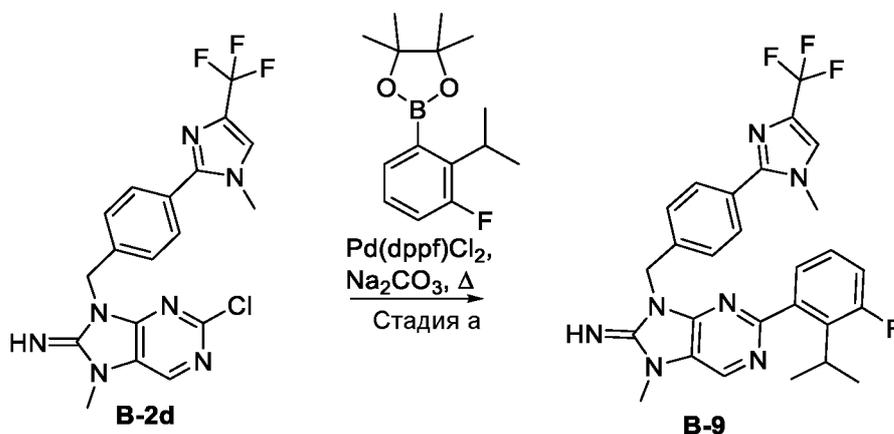


*2-(2-хлорфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (В-8)*

**[1036]** Карбонат натрия (145 мг, 1,4 ммоль) и (2-хлорфенил)бороновую кислоту (112 мг, 0,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения В-3а (300 мг, 0,6 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (41 мг, 0,05 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке YMC Trait C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединения (41 мг, 15%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 498,48 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,23 (с, 1H), 7,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,67 (м, J = 2,3 Гц, 3H), 7,53 (м, J = 2,0 Гц, 3H), 7,43 (м, J = 2,1 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 36,0 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 44,0 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (д, J = 9,1 Гц, 3H).

**Пример В-9**



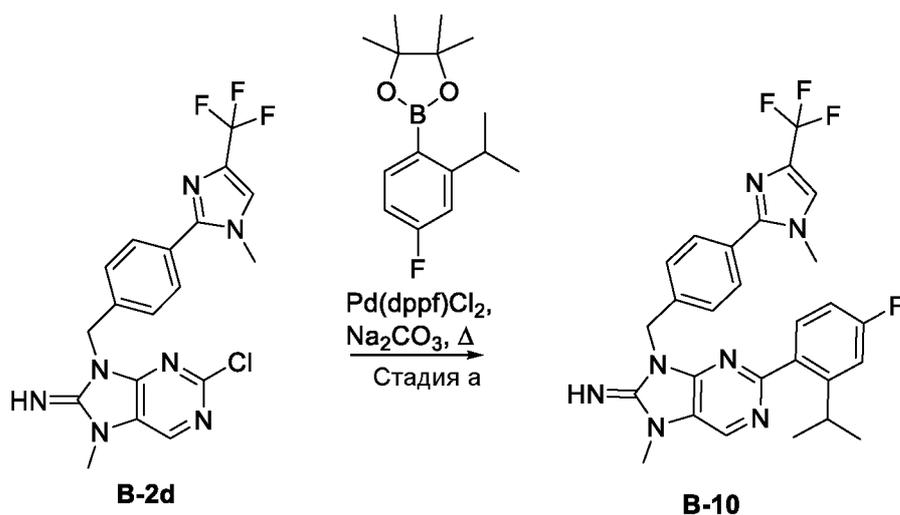
*2-(3-фтор-2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (В-9)*

**[1037]** Перемешиваемый раствор соединения В-3а (300 мг, 0,5 ммоль) и 2-(3-фтор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (285 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (132 мг, 1,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (41 мг, 0,05 ммоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 80 °С в

течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% MeOH / ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (119 мг, 45%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 524,53 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,24 (д, J = 25,1 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 7,47 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 7,27 (м, J = 2,6 Гц, 2H), 7,16 (м, J = 3,1 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 34,1 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 50,8 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (д, J = 15,1 Гц, 3H), 3,29 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 1,19 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

### Пример В-10



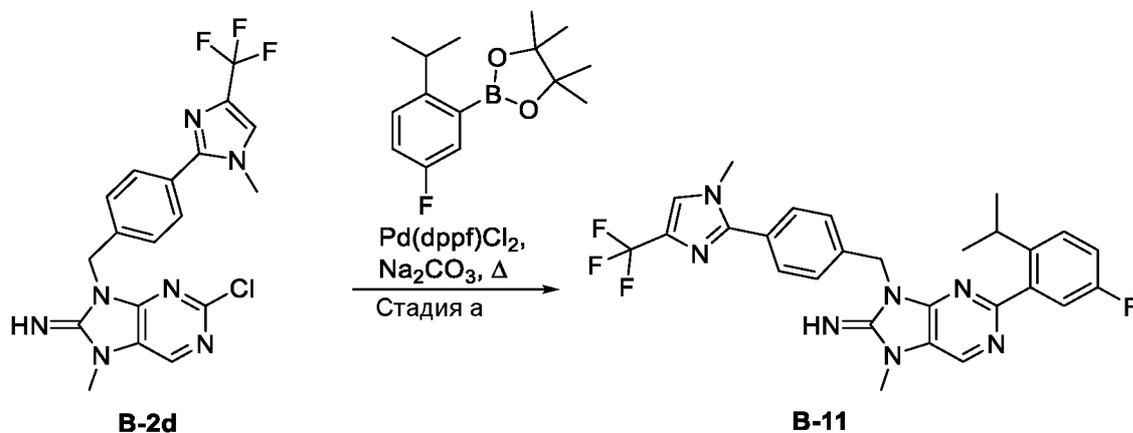
*Стадия а) 2-(4-фтор-2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (В-10)*

**[1038]** 2-(4-Фтор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (132 мг, 0,5 ммоль) и карбонат натрия (93 мг, 0,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения В-3а (150 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ, (26 мг, 0,04 ммоль), а реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 6% MeOH /

ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы и лиофилизировали, что дало указанное в заголовке соединение (50 мг, 27%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 524,53 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,23 (с, 1H), 7,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,56 (к, J = 5,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,20 (к, J = 4,6 Гц, 1H), 7,06 (м, J = 3,9 Гц, 1H), 6,1(с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,51 (м, J = 3,4 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,09 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример В-11

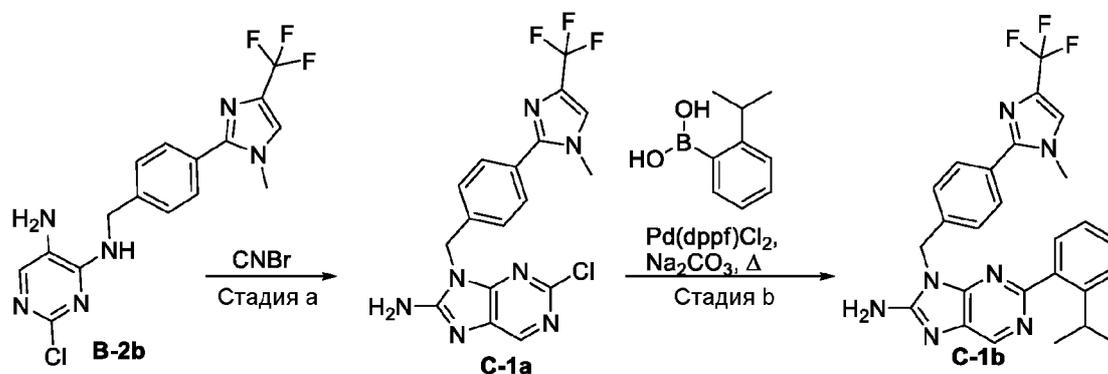


*2-(5-фтор-2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имин (B-11)*

[1039] Перемешиваемый раствор соединения В-3а (450 мг, 0,7 ммоль) и 2-(5-фтор-2-изопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (491 мг, 0,93 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли карбонат натрия (190 мг, 2,0 ммоль) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (58 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% MeOH / ДХМ. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (91 мг, 24%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 524,57 [M+ H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,25 (д,  $J = 24,7$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,67 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 7,45 (м,  $J = 6,5$  Гц, 3H), 7,28 (к,  $J = 4,3$  Гц, 1H), 7,20 (м,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 6,57 (д,  $J = 37,5$  Гц, 1H), 5,18 (д,  $J = 50,6$  Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,48 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 3,39 (д,  $J = 14,4$  Гц, 3H), 1,08 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

### Пример C-1



*Стадия а) 2-хлор-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-9H-пурин-8-амин (C-1a)*

**[1040]** Бромистый циан (390 мг, 3,70 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору соединения В-2b (400 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 10% MeOH / ДХМ (1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), что дало указанное в заголовке соединение (150 мг) в виде твердого вещества. МС (ИЭР+) 408,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

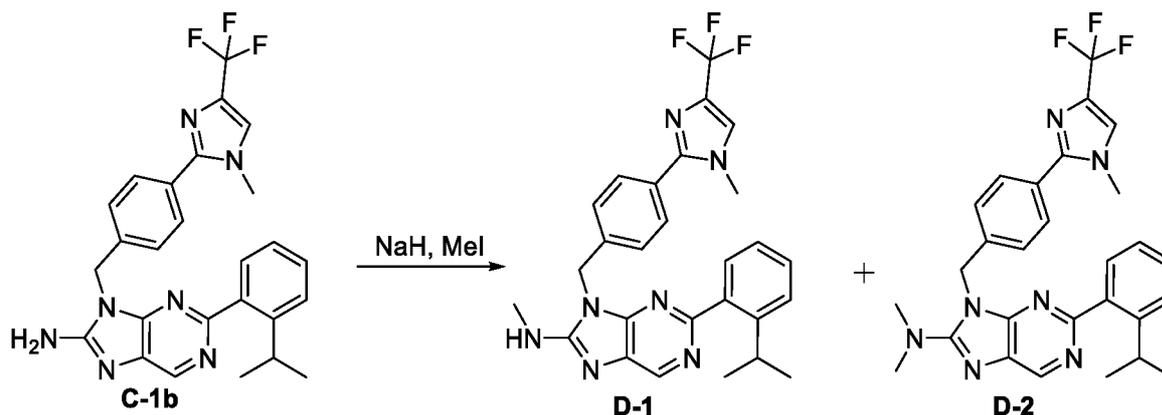
*Стадия б) 2-(2-изопропилфенил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-9H-пурин-8-амин (C-1b)*

**[1041]** Карбонат натрия (77 мг, 0,73 ммоль) и (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (72 мг, 0,44 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения С-1a (150 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение 10 минут, затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ , (21 мг, 0,03 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл), а объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 75% EtOAc / петролейный эфир. Соединение с примесями

очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromosil C18 (25 x 150) мм 10 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединение (30 мг, 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 492,27 [M+ H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,53 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (к, J = 7,3 Гц, 6H), 7,23 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,48 (м, J = 6,8 Гц, 1H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

### Пример D-1 и D-2



*2-(2-Изопропилфенил)-N-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторометил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-9H-пурин-8-амин (D-1)*

*2-(2-Изопропилфенил)-N,N-диметил-9-(4-(1-метил-4-(трифторометил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-9H-пурин-8-амин (D-2)*

**[1042]** NaH (60%, 10 мг, 0,26 ммоль) и CH<sub>3</sub>I (0,02 мл, 0,26 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С к раствору соединения C-1b (150 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 90 мин при 0 °С, затем добавляли ледяную воду (40 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 x 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ на колонке X-Select C18 (19 X 150) мм 5 мкм, используя градиент 10 мМ NH<sub>4</sub>OAc в H<sub>2</sub>O: MeCN в качестве подвижной фазы, что дало указанное в заголовке соединения (8-1: 22 мг, 16%) и (8-2: 12 мг, 9%) в виде твердых веществ.

D-1

МС (ИЭР+) 506,44 [M+H]<sup>+</sup>.

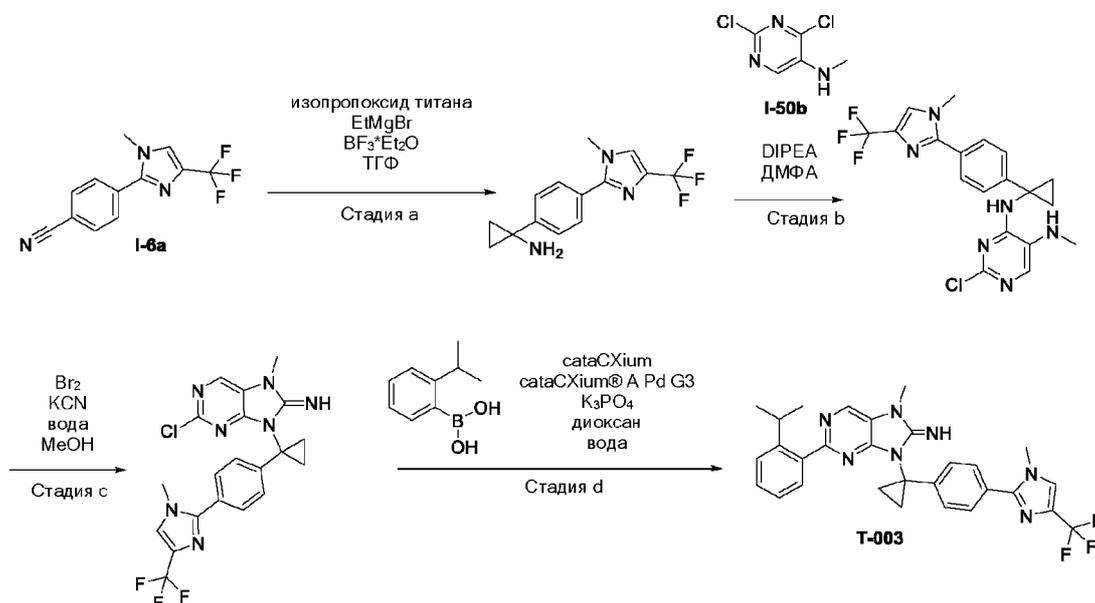
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,60 (с, 1H), 7,91 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,55 (м, J = 5,4 Гц, 2H), 7,37 (м, J = 4,1 Гц, 4H), 7,23 (м, J = 3,2 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,48 (м, J = 6,8 Гц, 1H), 3,00 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

D-2

МС (ИЭР+) 520,41 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,78 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,71 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 7,37 (м,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 7,31 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,23 (к,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,48 (м,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 3,05 (с, 6H), 1,06 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

**Пример T-003**



*Стадия а) 1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропанамин*

**[1043]** К смеси 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (0,80 г, 3,18 ммоль) и изопропоксид титана (905 мг, 3,18 ммоль, 948 мкл) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (3,4 М, 1,9 мл, 6,46 ммоль) при  $-80$  °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Затем добавляли трифторид бора в диэтиловом эфире (720 мкл, 814 мг, 5,73 ммоль), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили 20% водным раствором гидроксида натрия (2 мл). Продукт экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; градиент МТВЕ-МеОН) с получением 1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропанамин (0,10 г, 360 мкмоль, выход 11%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,58 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 282,14; найдено 282,1.

*Стадия б) 2-хлор-N5-метил-N4-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пиримидин-4,5-диамин*

**[1044]** 1-[4-[1-Метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропанамин (0,10 г,

360 мкмоль), 2,4-дихлор-N-метил-пиримидин-5-амин (0,10 г, 560 мкмоль) и DIPEA (46 мг, 360 мкмоль, 62 мкл) смешивали в ДМФА (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. В данный момент ЖХМС показала лишь небольшую конверсию. Реакционную смесь нагревали при 115 °С в течение 12 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3 мл x 2). Объединенные экстракты промывали водой (2 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-хлор-N5-метил-N4-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пиримидин-4,5-диамина (0,15 г, неочищенный, 24% по ЖХМС) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 2,71 (д, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,13 (к, 1H), 7,19 – 7,28 (м, 3H), 7,57 (д, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,86 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 423,15; найдено 423,0.

*Стадия c) 2-хлор-7-метил-9-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пурин-8-имин*

**[1045]** Раствор цианида калия (46 мг, 710 мкмоль) в воде (0,25 мл) добавляли при 0 °С к раствору брома (113 мг, 710 мкмоль, 36,6 мкл) в MeOH (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали до обесцвечивания. Добавляли 2-хлор-N5-метил-N4-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пиримидин-4,5-диамина (0,15 г, 354,75 мкмоль) в MeOH (0,5 мл), а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным раствором карбоната натрия до pH ≈ 9 и экстрагировали ДХМ (3 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-7-метил-9-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пурин-8-имина (0,10 г, неочищенный, чистота 57% по ЖХМС) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 448,14; найдено 448,2.

*Стадия d) 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пурин-8-имин*

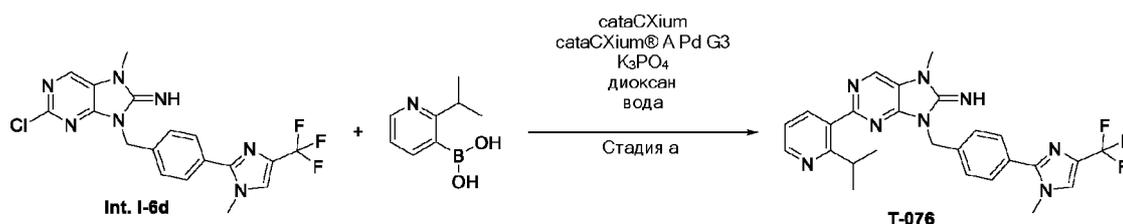
**[1046]** 2-Хлор-7-метил-9-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пурин-8-имин (0,10 г, 220 мкмоль), (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (73 мг, 447 мкмоль), cataCXium (4,0 мг, 11 мкмоль) смешивали в диоксане/воде (5:1, 4 мл). Смесь вакуумировали и обратно наполняли аргоном. CataCXium® A Pd G3 (8,0 мг, 11 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (237 мг, 1,12 ммоль) добавляли в атмосфере аргона в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч

при 100 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат непосредственно подвергали очистке ВЭЖХ (10-40-55-100% 0-2-12-13,2 мин, воды – АСN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-[1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]циклопропил]пурин-8-имина (Т-003) (13 мг, 25 мкмоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,99 – 1,13 (м, 6H), 1,45 – 1,80 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,43 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 5,94 – 6,42 (м, 1H), 7,15 – 7,21 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,54 – 7,61 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,17 – 8,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 532,28; найдено 532,4.

### Пример Т-076



Стадия а) 2-(2-изопропил-3-пиридил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

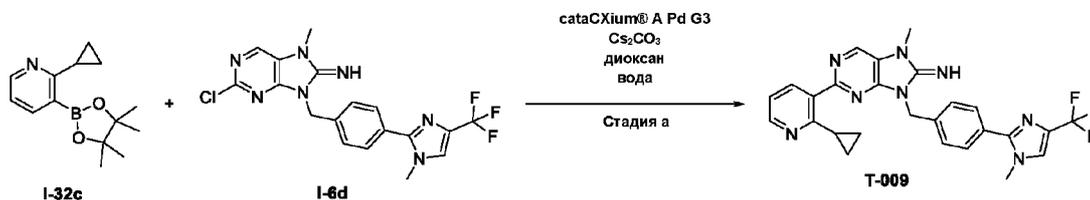
[1047] К раствору 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (150 мг, 356 мкмоль) в диоксане/воде (5:1, 4 мл) добавляли (2-изопропил-3-пиридил)бороновую кислоту (117 мг, 711 мкмоль) и CataCXium (6,4 мг, 18 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь вакуумировали, а затем обратно наполняли Ar с последующим добавлением CataCXium Pd G3 (13 мг, 18 мкмоль) и безводного трехосновного фосфата калия (377 мг, 1,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали, затем добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем фильтровали. Фильтрат непосредственно подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин 30% воды – АСN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-3-пиридил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-076)(13,0 мг, 25,7 мкмоль, выход 7,22%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,11 (д, 6H), 3,34 – 3,41 (м, 3H), 3,55 – 3,66 (м, 1H), 3,73 (с,

3H), 5,08 – 5,24 (м, 2H), 6,49 – 6,66 (м, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,42 – 7,51 (м, 2H), 7,63 – 7,68 (м, 2H), 7,87 – 7,93 (м, 2H), 8,18 – 8,30 (м, 1H), 8,54 (дд, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 507,25; найдено 507,2.

### Пример T-009



Стадия а) 2-(2-циклопропил-3-пиридил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

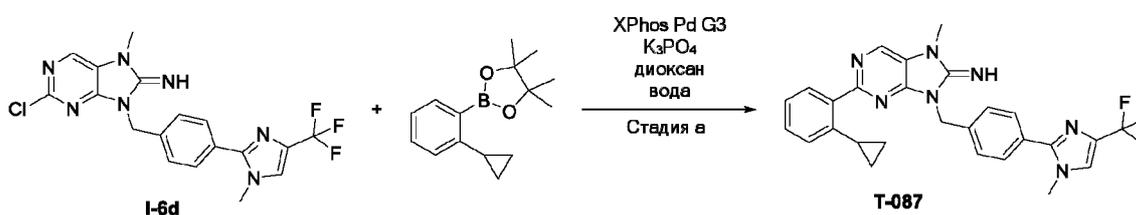
**[1048]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-

ил]фенил]метил]пурин-8-имин (150 мг, 356 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл). Реакционную смесь вакуумировали, а затем обратно дважды наполняли аргоном. 2-Циклопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (174 мг, 711 мкмоль), карбонат цезия (348 мг, 1,07 ммоль) и cataCXium<sup>®</sup> A Pd G3 (15,0 мг, 20,6 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метанолом (5 мл). Добавляли SiliaMetS<sup>®</sup> димеркаптотриазин (150 мг), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 35-60% воды - АСН; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-циклопропил-3-пиридил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-009)(46,0 мг, 91,2 мкмоль, выход 25,6%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,70 – 0,80 (м, 2H), 0,90 – 1,00 (м, 2H), 2,72 – 2,85 (м, 1H), 3,35 – 3,41 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,11 – 5,30 (м, 2H), 6,50 – 6,69 (м, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,45 – 7,56 (м, 2H), 7,62 – 7,72 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,21 – 8,32 (м, 1H), 8,42 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 505,23; найдено 505,2.

### Пример T-087



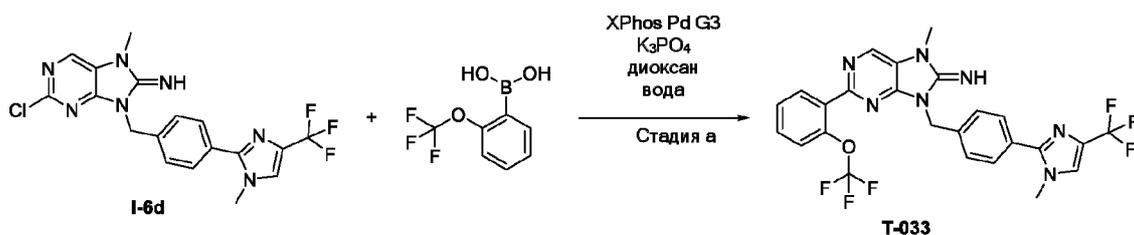
*Стадия а) 2-(2-циклопропилфенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин*

**[1049]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (0,15 г, 356 мкмоль), 2-(2-циклопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (130 мг, 533 мкмоль), XPhos Pd G3 (15,0 мг, 17,8 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (226 мг, 1,07 ммоль) последовательно добавляли в дегазированную воду (0,5 мл) и диоксан (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в инертной атмосфере в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл). Полученную смесь промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 42% воды - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-циклопропилфенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-087)(51 мг, 101 мкмоль, выход 28,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 0,45 – 0,52 (м, 2H), 0,58 – 0,67 (м, 2H), 2,32 – 2,47 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,18 (с, 2H), 6,61 (шир., 1H), 6,96 (д, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,24 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 504,24; найдено 504,2.

### Пример Т-033



*Стадия а) 7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]пурин-8-имин (NBK0066-115)*

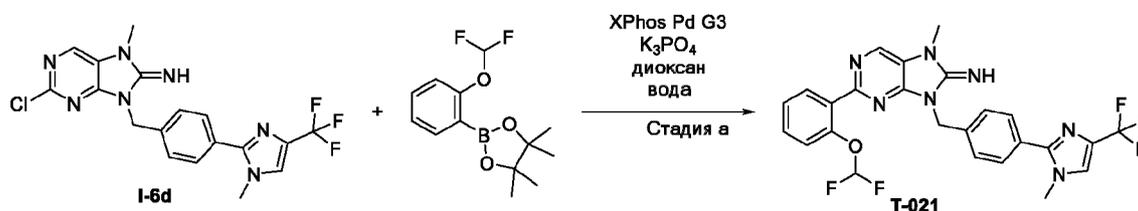
**[1050]** К смеси 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (90,0 мг, 213 мкмоль), [2-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (87,88 мг, 426,74 мкмоль) и XPhos Pd G3 (10,67 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор трехосновного безводного калия фосфата (136 мг, 640 мкмоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой

(10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-8 мин 50-75% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]пурин-8-имина (Т-033)(70,0 мг, 128 мкмоль, выход 59,9%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,34 – 3,40 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,07 – 5,25 (м, 2H), 6,54 (шир., 1H), 7,43 (д, 1H), 7,44 – 7,59 (м, 4H), 7,62 – 7,69 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 8,25 (шир., 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 548,18; найдено 548,2.

### Пример Т-021



Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

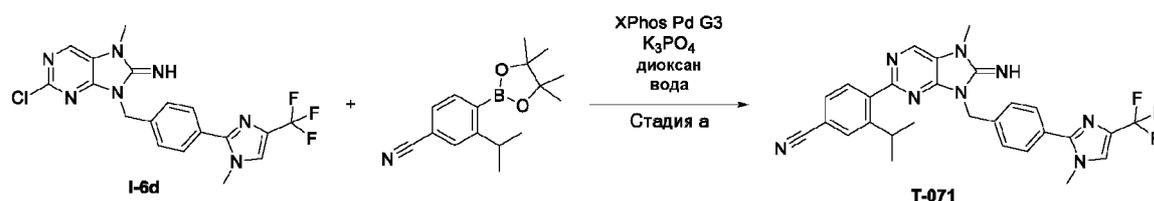
**[1051]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (80,0 мг, 190 мкмоль), 2-[2-(дифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (102 мг, 379 мкмоль) и XPhos Pd G3 (8,0 мг, 9,48 мкмоль) растворяли в диоксане (8 мл). Затем добавляли безводный трехосновный фосфат калия (121 мг, 567 мкмоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-8 мин 50-75% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин; колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-021) (60,0 мг, 113 мкмоль, выход 59,8%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,33 – 3,40 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,07 – 5,25 (м, 2H), 6,50 (шир., 1H), 7,11 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,26 (д, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,45 – 7,54 (м, 3H), 7,61 – 7,69 (м,

2H), 7,81 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,18 – 8,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 530,19; найдено 530,2.

### Пример T-071



Стадия а) 4-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-3-изопропил-бензонитрил

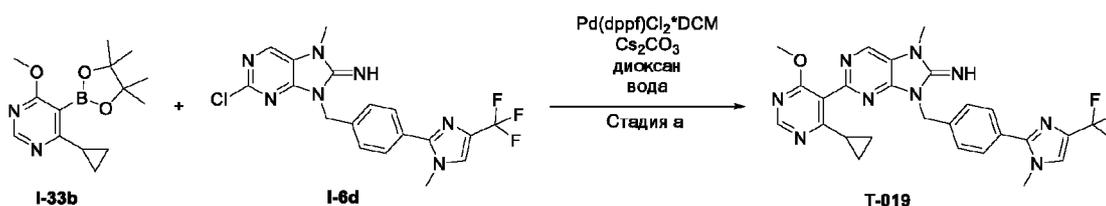
**[1052]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-

ил]фенил]метил]пурин-8-имин (85 мг, 202 мкмоль), 3-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (82 мг, 304 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (128 мг, 605 мкмоль) и XPhos Pd G3 (8,5 мг, 10,1 мкмоль) последовательно смешивали в смеси воды (2 мл) и диоксана (10 мл). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли Ar. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). SiliaMetS® димеркаптотриазин (30 мг) добавляли к полученному раствору. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 44% воды - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 4-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-3-изопропил-бензонитрила (Т-071)(32,0 мг, 60,3 мкмоль, выход 29,9%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,09 (д, 6H), 3,34 – 3,40 (м, 3H), 3,43 – 3,55 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 5,06 – 5,23 (м, 2H), 6,53 – 6,67 (м, 1H), 7,38 – 7,49 (м, 2H), 7,61 – 7,70 (м, 4H), 7,88 (д, 2H), 8,20 – 8,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 531,25; найдено 531,2.

### Пример T-019



Стадия а) 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-

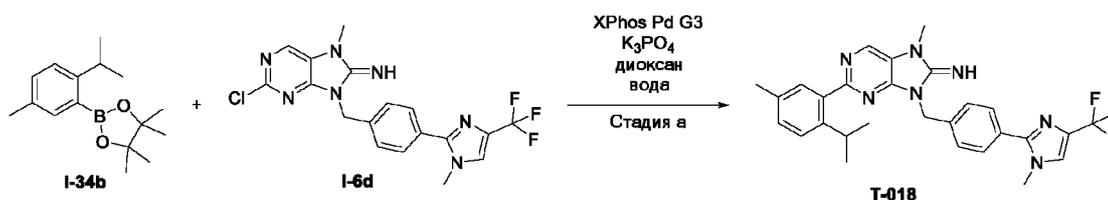
*(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин*

**[1053]** К смеси 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (144 мг, 342 мкмоль) и 4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (315 мг, 513 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (335 мг, 1,03 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь вакуумировали, а затем обратно наполняли аргоном. Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (28,0 мг, 34,2 мкмоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал разбавляли водой (5 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2 x 5 мл) и фильтровали через слой SiO<sub>2</sub>. Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин 50-50-60% воды – метанол, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (**T-019**) (11,0 мг, 20,5 мкмоль, выход 6,00%) в виде светло-желтой смолы, которая при лиофилизации затвердевала в белый порошок.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,72 – 0,85 (м, 2H), 0,89 - 1,03 (м, 2H), 1,64 – 1,73 (м, 1H), 3,32 – 3,40 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 5,03 – 5,23 (м, 2H), 6,49 – 6,65 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,14 – 8,26 (м, 1H), 8,61 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 536,23; найдено 536,2.

**Пример T-018**



*Стадия а) 2-(2-изопропил-5-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин*

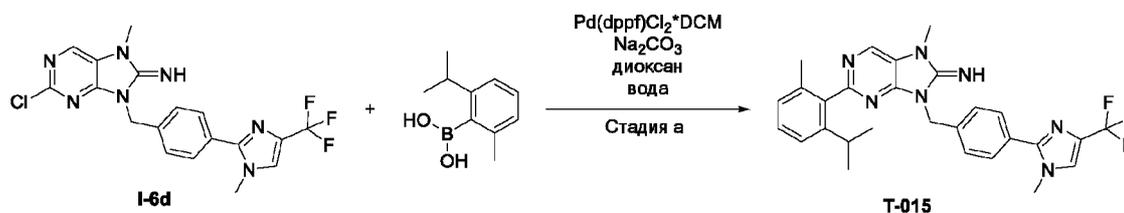
**[1054]** 2-(2-Изопропил-5-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,15 г, 576,53 мкмоль), 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (111 мг, 262 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (167 мг, 786 мкмоль) растворяли в диоксане (8 мл) и воде (0,5 мл). Реакционную смесь вакуумировали и обратно наполняли аргоном. Добавляли XPhosPdG3 (10,0 мг, 13,1 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 ч в инертной атмосфере.

Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-8 мин 50-75% воды - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-5-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-018)(16,0 мг, 30,8 мкмоль, выход 11,8%) в виде желтого твердого вещества, которое затвердело при лиофилизации в белый порошок.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,02 – 1,08 (м, 6H), 2,27 (с, 3H), 3,34 – 3,40 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 5,06 – 5,23 (м, 2H), 6,43 – 6,54 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,22 – 7,28 (м, 2H), 7,40 – 7,48 (м, 2H), 7,62 – 7,67 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,16 – 8,24 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 520,28; найдено 520,2; Rt = 1,22.

### Пример Т-015



Стадия а) 2-(2-изопропил-6-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

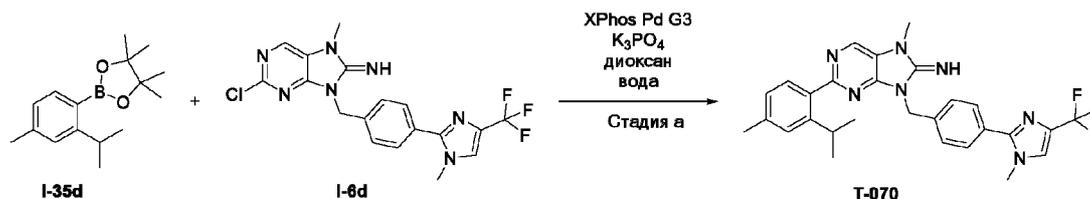
**[1055]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (100 мг, 237 мкмоль), (2-изопропил-6-метил-фенил)бороновую кислоту (127 мг, 711 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (20,0 мг, 11,9 мкмоль) смешивали в диоксане (8 мл) в инертной атмосфере. Затем добавляли карбонат калия (98 мг, 711 мкмоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли три раза. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч. Аликвота показала конверсию около 20%. Затем к реакционной смеси добавляли 1 эквивалент (2-изопропил-6-метил-фенил)бороновой кислоты (42 мг), а смесь перемешивали при 90 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-8 мин 50-75% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-6-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-

(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-015) (10,0 мг, 19,3 мкмоль, выход 8,12%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое затвердело при лиофилизации в белый порошок.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,98 (д, 6H), 1,89 (с, 3H), 3,36 – 3,41 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 5,12 (шир., 2H), 6,13 – 6,82 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,23 (т, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,62 (д, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,20 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 520,28; найдено 520,2.

### Пример Т-070



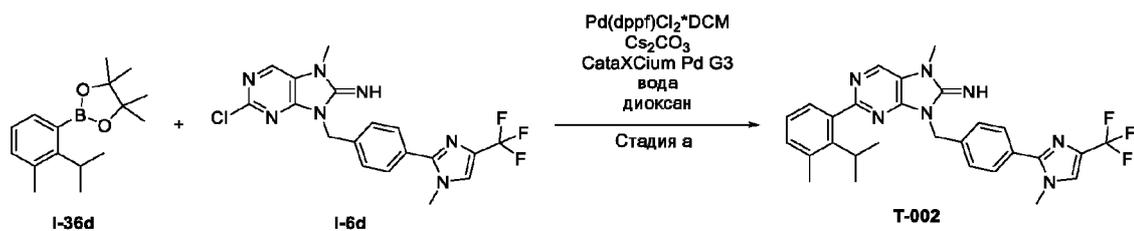
Стадия а) 2-(2-изопропил-4-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

**[1056]** 2-(2-Изопропил-4-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,18 г, 692 мкмоль), 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (146 мг, 346 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (220 мг, 1,04 ммоль) смешивали в диоксане (8 мл) и воде (0,5 мл) в инертной атмосфере. Полученную смесь вакуумировали и обратно наполняли аргоном. Добавляли XPhos Pd G3 (14,6 мг, 17,30 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Конечное соединение очищали ВЭЖХ (2-8 мин 50-75% воды – метанол, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-4-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-070) (80,0 мг, 154 мкмоль, выход 44,5%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое затвердело при лиофилизации в белый порошок.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,07 (д, 6H), 2,31 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,43 – 3,52 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 5,07 – 5,25 (м, 2H), 6,40 – 6,55 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,19 (шир., 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 520,28; найдено 520,0; Rt = 1,29.

### Пример Т-002

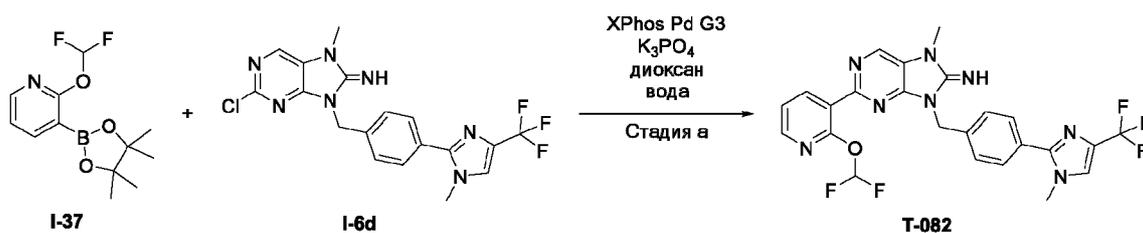


Стадия а) 2-(2-изопропил-3-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

[1057] Смесь воды (1 мл) и диоксана (5 мл) вакуумировали и обратно наполняли аргоном, затем добавляли 2-(2-изопропил-3-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (93 мг, 356 мкмоль), 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (100 мг, 237 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (19 мг, 23,7 мкмоль) и карбонат цезия (154 мг, 474 мкмоль) в атмосфере аргона в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 100 °С. ЖХМС алиquotы показала только следы продукта. Добавляли CataXCium® A Pd G3 (17,3 мг, 23,7 мкмоль), а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ (2-8 мин 0-65% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-3-метил-фенил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-002)(5,8 мг, 11,2 мкмоль, выход 4,71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (д, 6H), 2,43 (с, 3H), 3,18 – 3,26 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 5,13 (с, 2H), 7,02 – 7,06 (м, 2H), 7,06 – 7,10 (м, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,65 (с, 1H), 8,00 – 8,08 (м, 1H), 8,74 – 8,96 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: расчит. 520,28; найдено 520,4.

### Пример T-082

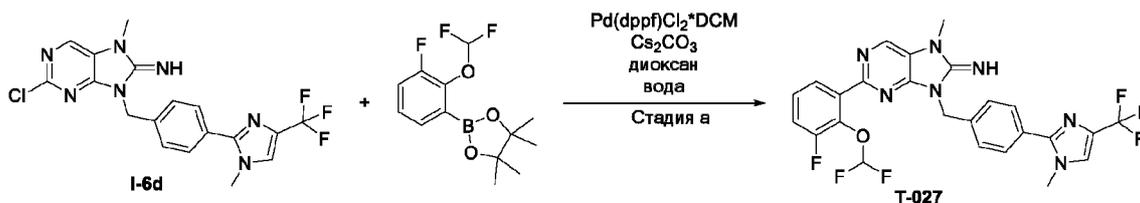


Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-3-пиридил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

**[1058]** 2-(Дифторметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0,20 г, 738 мкмоль), 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (156 мг, 369 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (235 мг, 1,11 ммоль) смешивали в диоксане (8 мл) и воде (0,5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Добавляли XPhos Pd G3 (10 мг, 18,5 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-8 мин 50-75% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-(дифторметокси)-3-пиридил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-082)(140 мг, 264 мкмоль, выход 71,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,33 – 3,38 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 5,06 – 5,23 (м, 2H), 6,52 – 6,63 (м, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,55 – 7,79 (м, 5H), 7,89 (с, 1H), 8,20 – 8,29 (м, 2H), 8,31 (дд, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 531,18; найдено 531,2.

### Пример Т-027



Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-3-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

**[1059]** К смеси 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (175 мг, 415 мкмоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) последовательно добавляли 2-[2-(дифторметокси)-3-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (167 мг, 581 мкмоль), карбонат цезия (406 мг, 1,24 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (16,9 мг, 20,7 мкмоль) в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали соевым раствором

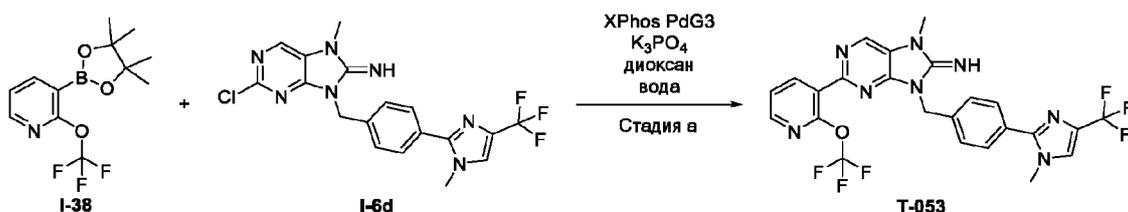
(10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин 35-35-80% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением требуемого продукта (30,4 мг, чистота 85%).

**[1060]** Полученный материал дополнительно очищали ВЭЖХ (0-5 мин 50-75% воды – метанол, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-(дифторметокси)-3-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-027)(19,0 мг, 34,7 мкмоль, 8,37%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,33 – 3,39 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 5,10 – 5,25 (м, 2H), 6,52 – 6,59 (м, 1H), 7,10 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,38 – 7,46 (м, 2H), 7,46 – 7,52 (м, 2H), 7,62 – 7,69 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,19 – 8,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 548,18; найдено 548,0.

### Пример Т-053



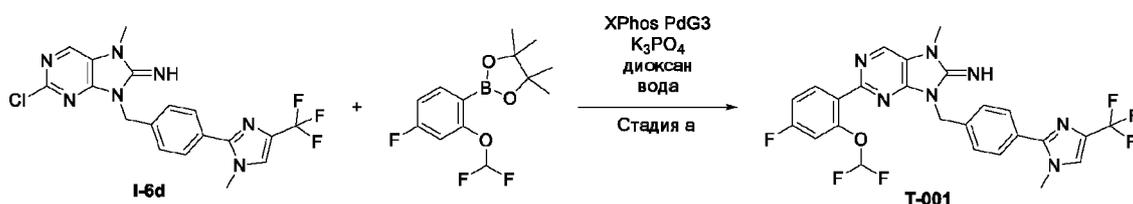
*Стадия а) 7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-2-[2-(трифторметокси)-3-тиридил]пурин-8-имин*

**[1061]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (0,12 г, 284 мкмоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)пиридин (411 мг, 711 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (211 мг, 996 мкмоль) и XPhos Pd G3 (12,0 мг, 14,2 мкмоль) последовательно добавляли к дегазированной смеси воды (2 мл) и диоксана (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой отделяли, а затем добавляли SiliaMetS<sup>®</sup> димеркаптотриазин (30 мг), смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 45% воды - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100x19 мм, 5 мкм) с получением (Т-053)(89 мг, выход 57,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,33 – 3,43 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,08 – 5,26 (м, 2H), 6,56 – 6,68 (м, 1H), 7,48 – 7,60 (м, 3H), 7,66 (д, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,24 – 8,33 (м, 1H), 8,35 – 8,45 (м,

2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 549,17; найдено 549,2; Rt = 2,77.

### Пример T-001



Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-4-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

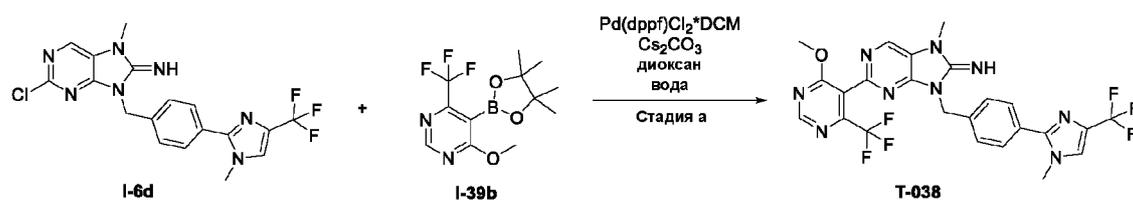
**[1062]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-

ил]фенил]метил]пурин-8-имин (100 мг, 237 мкмоль) растворяли в диоксане (3 мл) и воде (0,1 мл). Полученную смесь вакуумировали а затем обратно наполняли аргоном дважды. 2-[2-(Дифторметокси)-4-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (137 мг, 474 мкмоль), XPhos Pd G3 (10,0 мг, 11,9 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (151 мг, 711 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл). К полученной смеси добавляли SiliaMetS<sup>®</sup> димеркаптотриазин (100 мг), а смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 45-70% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: Xbridge 100 x 19 мм, 5 мкм (R)) с получением 2-[2-(дифторметокси)-4-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-001) (70,0 мг, выход 54%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,34 – 3,40 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,11 – 5,24 (м, 2H), 6,52 – 6,56 (м, 1H), 7,01 – 7,40 (м, 3H), 7,48 – 7,55 (м, 2H), 7,64 – 7,70 (м, 2H), 7,86 – 7,94 (м, 2H), 8,19 – 8,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 548,18; найдено 548,2.

### Пример T-038



Стадия а) 2-[4-метокси-6-(трифторметил)тиримидин-5-ил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-

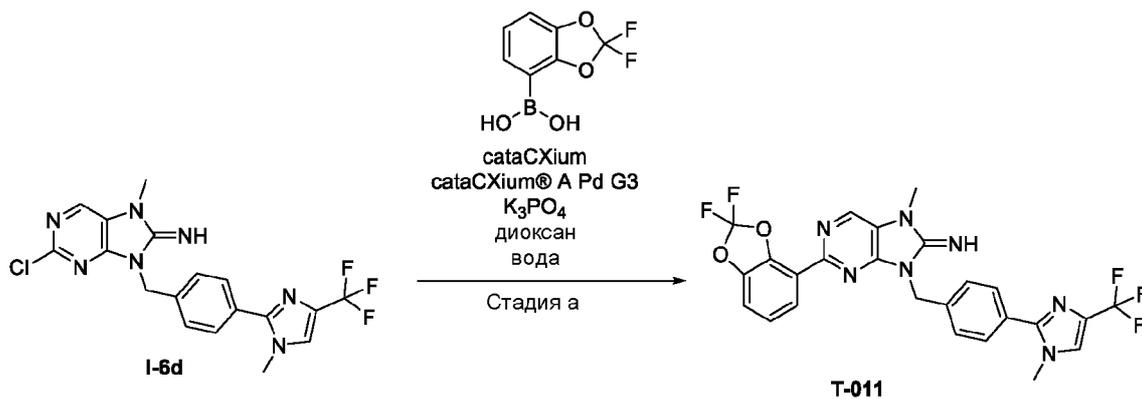
*(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин*

**[1063]** К смеси 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (83 мг, 197 мкмоль), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидина (200 мг, 197 мкмоль) и карбоната цезия (193 мг, 592 мкмоль) в воде (1 мл) и диоксане (6 мл) добавляли бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (16 мг, 20 мкмоль) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2 x 10 мл) и фильтровали через слой SiO<sub>2</sub>. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование 30-45% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 2-[4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-038)(3,2 мг, выход 3%) в виде коричневой смолы, затвердевшей при лиофильной сушке.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 3,38 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 5,10 (шир., 2H), 6,35 (шир., 1H), 7,40 - 7,76 (м, 6H), 8,09 (с, 1H), 8,91 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 564,18; найдено 564,0; Rt = 2,45.

**Пример Т-011**



*Стадия а) 2-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин*

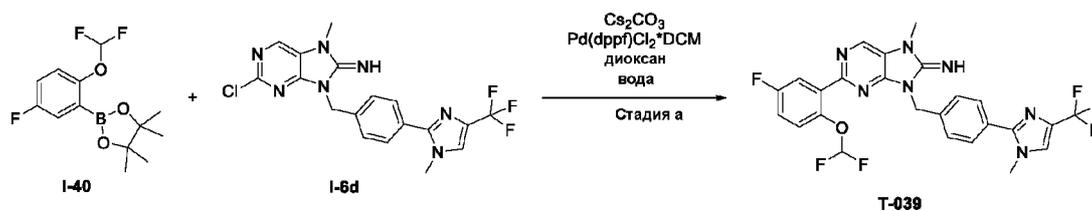
**[1064]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (70 мг, 166 мкмоль), (2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)бороновую кислоту (101 мг, 498 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (106 мг, 498 мкмоль) смешивали в диоксане и воде (5/1, 5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем обратно наполняли аргоном с последующим добавлением

CataCXium (3,0 мг, 8,3 мкмоль) и cataCXium® Pd G3 (6,0 мг, 8,3 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин 50-100% воды – метанола, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (**T-011**) (12,0 мг, 22,1 мкмоль, выход 13,3%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,33 – 3,40 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,10 – 5,14 (м, 2H), 6,60 – 6,77 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,58 – 7,70 (м, 4H), 7,91 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,21 – 8,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 544,16; найдено 544,0.

### Пример T-039



*Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-5-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин*

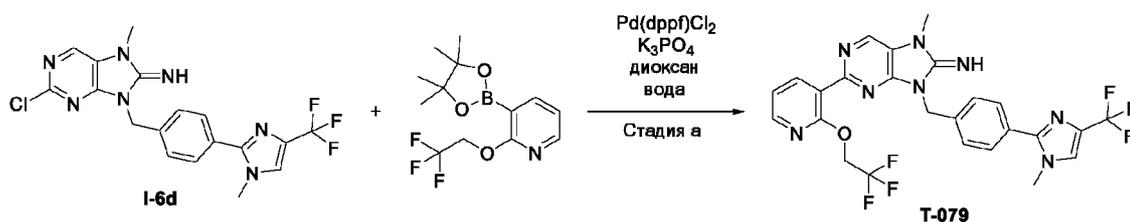
**[1065]** К раствору 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (120 мг, 284 мкмоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) последовательно добавляли 2-[2-(дифторметокси)-5-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (115 мг, 398 мкмоль), карбонат цезия (278 мг, 853 мкмоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (11,6 мг, 14,2 мкмоль) в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин 50-75% воды – метанол, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-(дифторметокси)-5-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (**T-039**) (6,5 мг, 11,9 мкмоль, 4,17%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,34 – 3,41 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,06 – 5,28 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 7,07 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,28 – 7,37 (м, 2H), 7,45 – 7,57 (м, 2H), 7,60 – 7,69 (м, 3H), 7,89 (с,

1H), 8,17 – 8,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 548,18; найдено 548,0; Rt = 3,07.

### Пример T-079



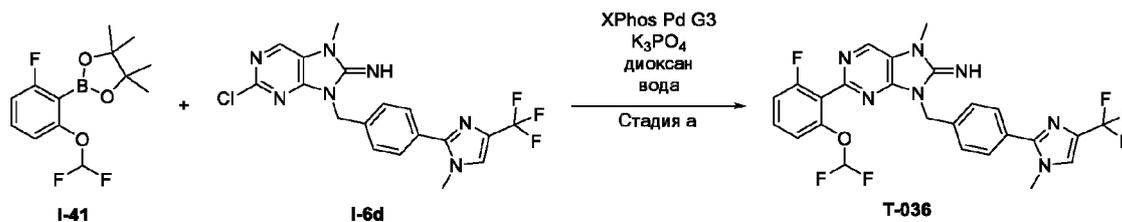
*Стадия а) 7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридил]пурин-8-имин*

[1066] К раствору 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (70 мг, 166 мкмоль) в диоксане/воде (5/1, 5 мл) добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксид)пиридин (100 мг, 332 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (88 мг, 415 мкмоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь вакуумировали, а затем обратно наполняли Ag. Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (9,5 мг, 12 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли SiliaMetS<sup>®</sup> димеркаптотриазин (100 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч, фильтровали и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 30-55% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридил]пурин-8-имина (Т-079)(12,0 мг, 21,3 мкмоль, выход 12,9%) в виде коричневого масла, которое при лиофилизации затвердевает в светло-коричневый порошок.

<sup>1</sup>H ЯМР(600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,28 – 3,39 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,01 (к, 2H), 5,06 – 5,22 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,61 – 7,68 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,12 – 8,16 (м, 1H), 8,19 – 8,29 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 563,19; найдено 563,0; Rt = 3,08.

### Пример T-036



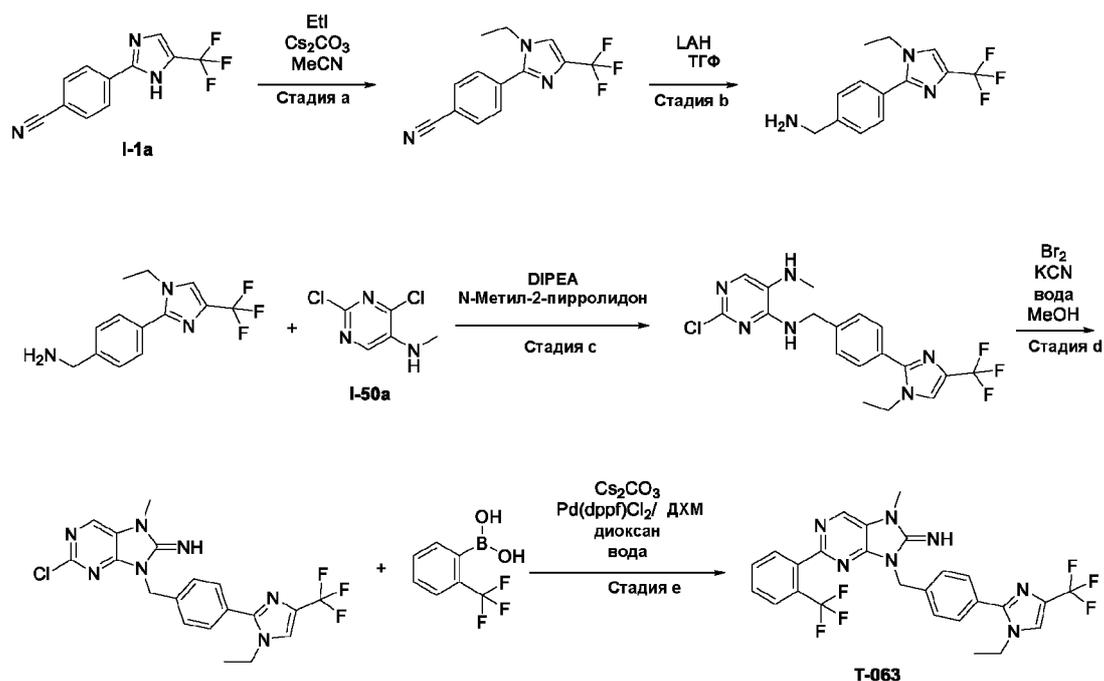
Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-6-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин

**[1067]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (80 мг, 190 мкмоль), 2-[2-(дифторметокси)-6-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (109 мг, 379,32 мкмоль) и диоксан/вода (5/1, 5 мл) смешивали. Полученную смесь вакуумировали, а затем обратно наполняли аргоном. Добавляли XPhos Pd G3 (11,2 мг, 13,3 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг), а смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли МТВЕ (5 мл), фильтровали через слой SiO<sub>2</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 45% воды - АСН; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire С18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-(дифторметокси)-6-фтор-фенил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (Т-036)(7,0 мг, 12,8 мкмоль, выход 6,74%) в виде желтого масла, которое при лиофилизации затвердевало в светло-желтый порошок.

<sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,32 – 3,40 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,03 – 5,21 (м, 2H), 6,50 – 6,62 (м, 1H), 7,01 – 7,27 (м, 3H), 7,48 (д, 2H), 7,50 – 7,56 (м, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,19 – 8,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭРІ): [M+H]<sup>+</sup> m/z: расчит. 548,18; найдено 548,2.

### Пример Т-063



*Стадия а) 4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил*

**[1068]** Карбонат цезия (11,0 г, 33,7 ммоль) и 4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрил (4,0 г, 16,9 ммоль) смешивали в ацетонитриле (100 мл). Этилиодид (2,63 г, 16,7 ммоль, 1,36 мл) в ацетонитриле (10 мл) добавляли при температуре окружающей среды к вышеуказанному раствору. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), раствор промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрила (4,0 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (т, 3H), 4,14 (к, 2H), 7,86 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 8,13 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 266,1; найдено 266,0.

*Стадия б) 4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенилметанамин*

**[1069]** К суспензии литийалюминийгидрида (860 мг, 22,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли 4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрил (2,4 г, 9,05 ммоль) в ТГФ (50 мл) при интенсивном перемешивании при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям 0,9 мл воды, разбавляли 3,6 мл ТГФ с последующим добавлением по каплям 0,9 мл 15% водного раствора NaOH и 2,7 мл воды. Полученное

твердое вещество отфильтровали и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамина (2,5 г, выход 92,2%) в виде светло-желтого вязкого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 1,32 (т, 3H), 3,79 (с, 2H), 4,09 (к, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,55 (д, 2H), 8,00 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 270,14; найдено 270,2.

*Стадия с) 2-хлор-N4-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамин*

[1070] К перемешиваемому раствору [4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (0,55 г, 2,04 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (792 мг, 6,13 ммоль, 1,07 мл) и 2,4-дихлор-N-метил-пиримидин-5-амин (472,71 мг, 2,66 ммоль) в атмосфере аргона в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-хлор-N4-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамина (0,70 г, 1,70 ммоль, 83,4%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 411,15; найдено 411,2.

*Стадия d) 2-хлор-9-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имин*

[1071] Раствор цианида калия (555 мг, 8,52 ммоль) в воде (6 мл) добавляли по каплям при 0 °С к перемешиваемому раствору брома (1,36 г, 8,52 ммоль) в воде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. К указанной выше смеси раствора 2-хлор-N4-[[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N5-метил-пиримидин-4,5-диамина (0,70 г, 1,70 ммоль) в метанола (25 мл) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением 2-хлор-9-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина (0,80 г, неочищенный, 71% по ЖХМС) в виде желтой смолы, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 436,14; найдено 436,2.

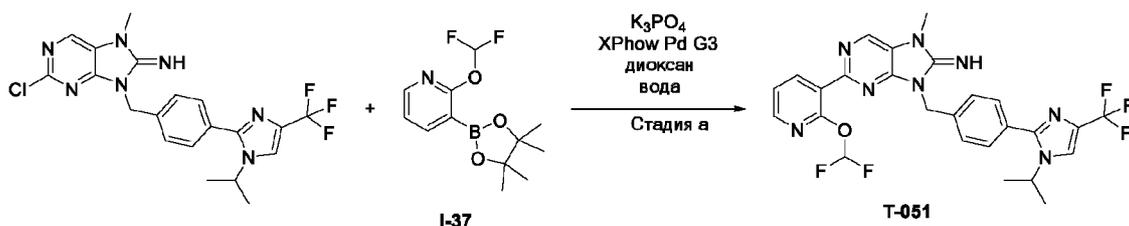
*Стадия e) 9-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-7H-пурин-8(9H)-имин*

**[1072]** 2-Хлор-9-[[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имин (0,40 г, 918 мкмоль), (2-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (349 мг, 1,84 ммоль) и карбонат цезия (1,20 г, 3,67 ммоль) смешивали в воде (4 мл) и диоксане (20 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли трижды, затем добавляли бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (75 мг, 92 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. К фильтрату выше добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (40 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин 40-90% воды – АСН, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 9-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-7H-пурин-8(9H)-имина (32,0 мг, 58,7 мкмоль, выход 6,89% из 2-хлор-N4-[[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N5-метил-пиримидин-4,5-диамина) (Т-063) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (т, 3H), 3,33 – 3,40 (м, 3H), 4,04 (к, 2H), 5,05 – 5,23 (м, 2H), 6,51 – 6,60 (м, 1H), 7,40 – 7,50 (м, 2H), 7,56 (д, 2H), 7,62 (т, 1H), 7,68 – 7,75 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,18 – 8,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 546,21; найдено 546,2.

### Пример Т-051



Стадия а) 2-[2-(дифторметокси)-3-тиридил]-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имин

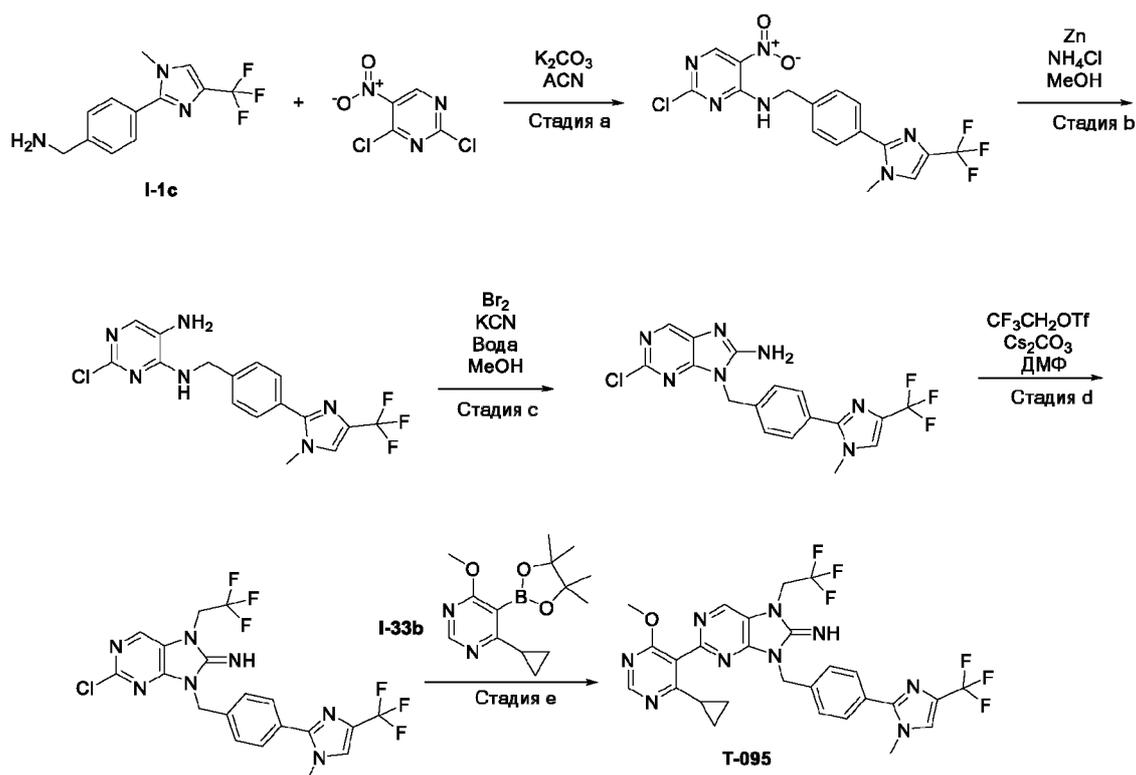
**[1073]** 2-Хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имин (0,21 г, 467 мкмоль), 2-(дифторметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (380 мг, 1,40 ммоль) и безводный трехосновный фосфат калия (297 мг, 1,40 ммоль) растворяли в диоксане (7 мл) и воде (0,2 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. XPhos Pd G3 (10 мг, 23 мкмоль) добавляли к смеси выше. Полученную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 ч.

Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-80% воды – метанол, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-(дифторметокси)-3-пиридил]-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имина (Т-051)(14,0 мг, выход 5,4%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,36 (д, 6H), 3,33 – 3,39 (м, 3H), 4,28 – 4,46 (м, 1H), 5,06 – 5,24 (м, 2H), 6,52 – 6,65 (м, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,47 – 7,53 (м, 2H), 7,57 – 7,61 (м, 2H), 7,77 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 8,14 (с, 1H), 8,20 – 8,34 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: расчит. 559,22; найдено 559,4.

### Пример Т-095



*Стадия а) 2-хлор-N-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амин*

[1074] К раствору 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (1,12 г, 5,76 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли карбонат калия (1,14 г, 8,23 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Смесь охлаждали до -15 °С и добавляли [4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамин (1,40 г, 5,49 ммоль). Полученную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток выливали в H<sub>2</sub>O (7,00 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-хлор-N-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амин (1,70 г, выход 75%) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76 (с, 3H), 4,90 (д, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 9,07 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 413,07; найдено 413,1.

*Стадия b) 2-хлор-N4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамин*

**[1075]** К раствору 2-хлор-N-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амин (1,70 г, 4,12 ммоль) и хлорида аммония (2,20 г, 41,2 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли пиль цинка (1,35 г, 20,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-хлор-N4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,20 г, 3,14 ммоль, выход 76%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,53 (шир., 2H), 3,71 (с, 3H), 4,62 (д, 2H), 5,91 (шир., 1H), 7,27 - 7,33 (м, 3H), 7,39 - 7,45 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 383,11; найдено 383,2.

*Стадия c) 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин*

**[1076]** Цианид калия (851 мг, 13,1 ммоль) в воде (25 мл) добавляли к раствору брома (2,09 г, 13,1 ммоль, 1,40 мл) в MeOH (50 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали до обесцвечивания, затем добавляли раствор 2-хлор-N4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (500 мг, 1,31 ммоль) в MeOH (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали ДХМ (60 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (450 мг,

выход 84%) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,73 (с, 3H), 4,61 (шир., 1H), 5,13 (шир., 1H), 5,32 (с, 2H), 7,22 - 7,33 (м, 3H), 7,57 - 7,64 (м, 2H), 8,45 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 408,1; найдено 408,2.

*Стадия d) 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин*

**[1077]** К раствору 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (150 мг, 368 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (179 мг, 552 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин, затем добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (94 мг, 405 мкмоль, 58 мкл). Полученную смесь перемешивали при 65 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (10,0 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (200 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 490,11; найдено 490,1.

*Стадия e) 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин*

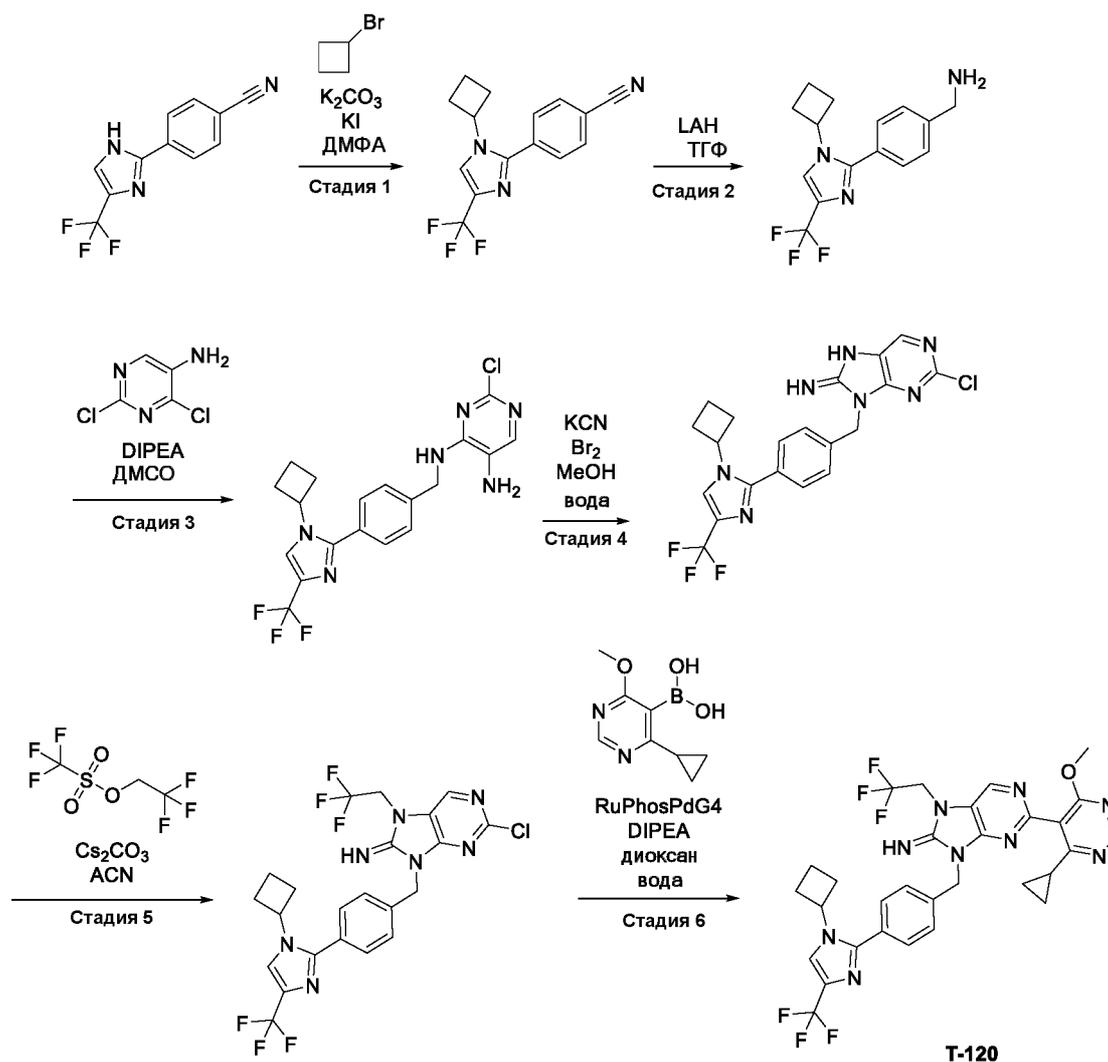
**[1078]** Смесь воды (0,25 мл) и диоксана (4 мл) вакуумировали, а затем обратно наполняли аргоном трижды, затем добавляли 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (100 мг, 204 мкмоль), 4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (169 мг, 612 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (108 мг, 510 мкмоль), XPhos Pd G3 (13 мг, 15,3 мкмоль) и XPhos (7,3 мг, 15,3 мкмоль) в атмосфере аргона в инертной атмосфере при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл) и обработали поглотителем палладия SiliaMetS® димеркаптотриазинном (100 мг) при комнатной температуре в течение 13 ч. Смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который растирали с горячим диэтиловым эфиром и подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 20-40% воды –  $\text{ACN}$ , +0,1% об. 25% водн.  $\text{NH}_3$ , 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100 x 20 мм, 5 мкм) с получением 2-

(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (Т-095) (5,10 мг, 8,45 мкмоль, выход 4,14%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,80 – 0,84 (м, 2H), 0,96 – 1,00 (м, 2H), 1,65 – 1,69 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,78 – 5,00 (м, 2H), 5,09 – 5,23 (м, 2H), 7,05 – 7,11 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,63 – 7,69 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,30 – 8,36 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 604,22; найдено 604,2.

### Пример Т-120



*Стадия 1: Синтез 4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила [1079]* Безводный карбонат калия (909 мг, 6,58 ммоль), иодид калия (72 мг, 439 мкмоль), циклобутилбромид (1,18 г, 8,77 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору 4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрила (1,04 г, 4,38 ммоль) в ДМФА (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл).

Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 50-70% воды - АСN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC Triart C18 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением 4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (312 мг, 1,07 ммоль, выход 24%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,79 – 2,00 (м, 2H), 2,32 – 2,43 (м, 2H), 2,48 – 2,56 (м, 2H), 4,70 – 4,79 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,78 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 292,13; найдено 292,0.

*Стадия 2: Синтез [4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина*

**[1080]** ЛАГ (62 мг, 1,82 ммоль) добавляли к интенсивно перемешиваемому раствору 4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (312 мг, 1,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили добавлением воды (500 мкл). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (302 мг, 1,02 ммоль, выход 95,5%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 296,17; найдено 296,2.

*Стадия 3: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1081]** [4-[1-Циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамин (302 мг, 1,02 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин-5-амин (252 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (264 мг, 2,05 ммоль, 356 мкл) смешивали в ДМСО (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°С в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали солевым раствором (60 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (543 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 423,16; найдено 423,0.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

**[1082]** Раствор цианида калия (836 мг, 12,8 ммоль) в воде (3,0 мл) добавляли к интенсивно

перемешиваемому раствору молекулярного брома (2,05 г, 12,8 ммоль) в MeOH (25 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (543 мг, 1,28 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали водным раствором карбонат калия (50 мл, 10%). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 40-65% воды - ACN, скорость потока 30 мл/мин; колонка Chromatorex 18 SMB100-5T 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (147 мг, 328 мкмоль, выход 25,6%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,61 – 1,76 (м, 2H), 2,30 – 2,42 (м, 4H), 4,68 – 4,76 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,47 – 7,56 (м, 3H), 8,26 (с, 1H), 8,31 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 448,15; найдено 448,0.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1083]** 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (85 мг, 367 мкмоль, 53 мкл) добавляли к перемешиваемой смеси 9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7H-пурин-8-имина (147 мг, 262 мкмоль) и карбоната цезия (171 мг, 524 мкмоль) в ACN (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (160 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 530,13; найдено 530,2.

**[1084]** ПРИМЕЧАНИЕ: полученное неочищенное вещество также содержит изомерный 2-хлор-9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-амин.

*Стадия 6: Синтез 9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-*

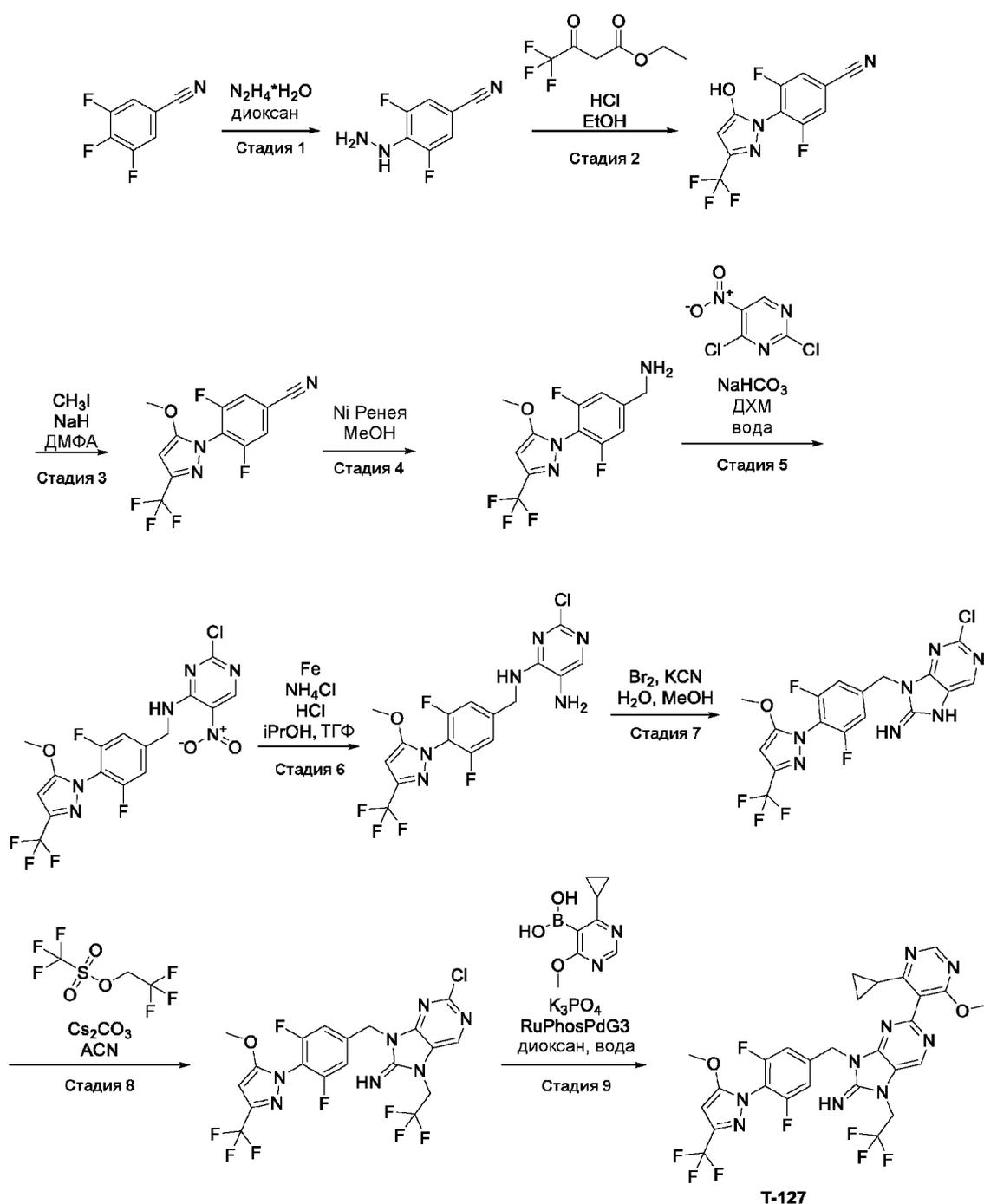
*2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1085]** (4-Циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (104 мг, 536 мкмоль), DIPEA (139 мг, 1,07 ммоль, 187 мкл) и RuPhos Pd G4 (15,2 мг, 17,9 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору 2-хлор-9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (160 мг, 357 мкмоль) в дегазированной смеси диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 35-70% воды + FA – ACN + FA, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100 × 19 мм 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (градиентное элюирование: 40-75% воды – ACN + 0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC Triart C18 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением 9-[[4-[1-циклобутил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (20,6 мг, 32,0 мкмоль, выход 8,96%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,84 (м, 2H), 0,97 – 1,02 (м, 2H), 1,61 – 1,76 (м, 3H), 2,29 – 2,41 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 4,66 – 4,74 (м, 1H), 4,77 – 5,02 (м, 2H), 5,07 – 5,26 (м, 2H), 7,04 – 7,13 (м, 1H), 7,46 – 7,53 (м, 4H), 8,26 (с, 1H), 8,30 – 8,37 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: расчит. 644,27; найдено 644,0.

**Пример T-127**



*Стадия 1: Синтез 3,5-дифтор-4-гидразино-бензонитрила*

**[1086]** Смесь 3,4,5-трифторбензонитрила (10,4 г, 66,2 ммоль) и водного раствора моногидрата гидразина (4,52 мл, 80% масс.) в диоксане (150 мл) перемешивали при 50 °С в течение 64 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с холодным МТВЕ (50 мл) и фильтровали с получением 3,5-дифтор-4-гидразино-бензонитрил (7,50 г, 44,3 ммоль, выход 67,0%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 4,52 (с, 2Н), 7,29 (с, 1Н), 7,40 – 7,45 (м, 2Н).

ГХМС: [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 169,05; найдено 169,0.

*Стадия 2: Синтез 3,5-дифтор-4-[5-гидрокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензонитрила*

**[1087]** Раствор водной соляной кислоты (559 мкл, 36% масс.) добавляли к раствору 3,5-дифтор-4-гидразино-бензонитрила (5,20 г, 30,8 ммоль) и этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (5,94 г, 32,3 ммоль, 4,72 мл) в EtOH (125 мл). Реакционную смесь перемешивали при 78°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5-дифтор-4-[5-гидрокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензонитрила (8,80 г, 30,4 ммоль, выход 98,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 290,04; найдено 290,0.

*Стадия 3: Синтез 3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензонитрил*

**[1088]** 3,5-Дифтор-4-[5-гидрокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензонитрил (8,80 г, 22,8 ммоль) и иодметан (7,13 г, 50,2 ммоль, 3,13 мл) последовательно добавляли к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (1,40 г, 36,5 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ДМФА (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в холодную воду (400 мл) и экстрагировали МТВЕ (4 × 75 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (2 × 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Гексаны - EtOAc, градиент, от чистых гексанов до 25% EtOAc) с получением 3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензонитрила (4,61 г, 15,2 ммоль, выход 66,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,99 (с, 3H), 6,57 (с, 1H), 8,16 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 304,05; найдено 304,2.

*Стадия 4: Синтез [3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина*

**[1089]** Раствор 3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензонитрила (1,20 г, 3,96 ммоль) в MeOH (100 мл) подвергли гидрированию в течение 12 ч при 100 бар, используя Ni Ренея (3,96 ммоль) в качестве катализатора. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина (1,00 г, 3,26 ммоль, выход 82,0%) в виде желтой смолы, которую использовали на

следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  3,83 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 6,48 (с, 1H), 7,38 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : рассчит. 308,08; найдено 308,2.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-N-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина*

**[1090]** Раствор 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (590 мг, 3,04 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси [3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина (1,10 г, 3,04 ммоль) в дихлорметане (75 мл) и гидрокарбоната натрия (511 мг, 6,09 ммоль) в воде (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (1,40 г, 3,01 ммоль, выход 99,3%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  3,96 (с, 3H), 4,83 (д, 2H), 6,49 (с, 1H), 7,42 (д, 2H), 9,08 (с, 1H), 9,67 (т, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : рассчит. 465,05; найдено 465,0.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-N4-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1091]** Порошок железа (1,74 г, 31,2 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемой смеси 2-хлор-N-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (1,45 г, 3,12 ммоль), хлорида аммония (1,17 г, 21,8 ммоль) и водного раствора соляной кислоты (1,44 мл, 36% масс.) в ТГФ (25 мл) и ИПС (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали ИПС (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водным раствором карбоната калия (20 мл, 10% масс.) и экстрагировали EtOAc (4 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,15 г, 2,65 ммоль, выход 84,6%) в виде желтого твердого вещества, которое

использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 435,08; найдено 435,0.

*Стадия 7: Синтез 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1092]** Раствор цианида калия (1,27 г, 19,5 ммоль) в воде (8,0 мл) добавляли по каплям к раствору брома (3,12 г, 19,5 ммоль, 2,0 мл) в MeOH (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,14 г, 2,62 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 35 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл, 10% масс.). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (5 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (1,10 г, 2,39 ммоль, выход 90,9%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 460,07; найдено 460,0.

*Стадия 8: Синтез 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1093]** Карбонат цезия (1,19 г, 3,65 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (1,05 г, 1,83 ммоль) в ACN (125 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (636 мг, 2,74 ммоль, 395 мкл) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (75 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 40-95% ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (148 мг, 273 мкмоль, выход 15,0%) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 542,09; найдено 542,2.

ПРИМЕЧАНИЕ: 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-амин и 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N,7-бис(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин также образовывались в данной реакции.

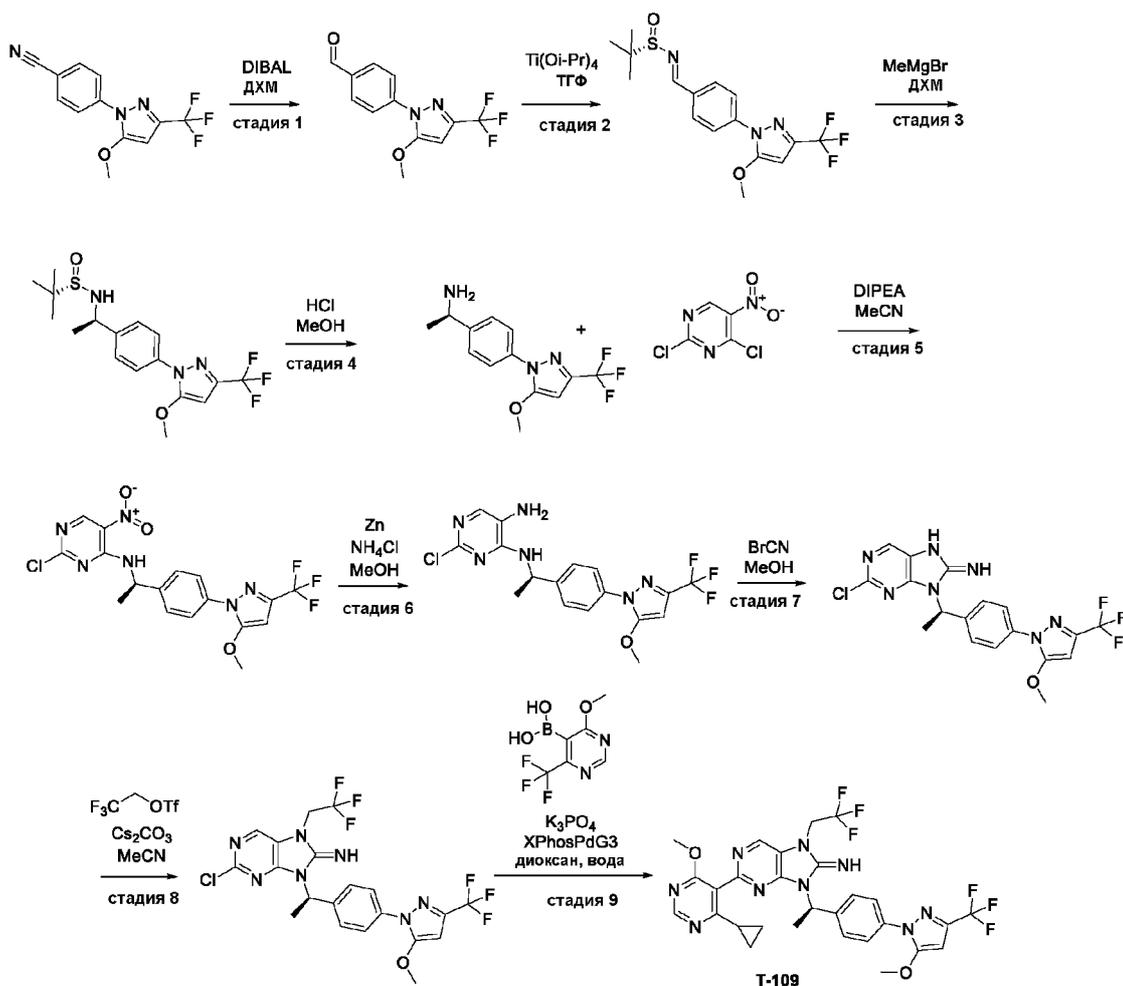
*Стадия 9: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1094]** 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (80,0 мг, 148 мкмоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (57,3 мг, 295 мкмоль) и фосфат калия (69,0 мг, 325 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (8,0 мл) и воды (1,0 мл). Реакционную смесь дегазировали. RuPhos Pd G3 (25,1 мг, 29,5 мкмоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ACN (8,0 мл) и фильтровали. Поглотитель металла SiliaMetS® димеркаптотриазин (50 мг) добавляли к фильтрату. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 0-50% ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3,5-дифтор-4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (46,0 мг, 70,2 мкмоль, выход 47,5%) в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,78 – 0,83 (м, 2H), 0,97 – 1,02 (м, 2H), 1,67 – 1,73 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,71 – 5,02 (м, 2H), 5,10 – 5,28 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 7,12 (шир., 1H), 7,39 (шир., 2H), 8,34 (шир., 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 656,2; найдено 656,2.

### Пример T-109



*Стадия 1: Синтез 4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензальдегида*

**[1095]** Диизобутилалюминийгидрид (1,49 г, 10,5 ммоль, 10,5 мл, 1М раствор в гексане) добавляли по каплям к раствору 4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензонитрила (2,00 г, 7,48 ммоль) в метиленхлориде (100 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч, в течение которых оставляли нагреваться до -30 °С. Смесь *i*-PrOH (10 мл) и воды (10 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при -30 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензальдегида (1,60 г, 5,92 ммоль, выход 79,1%) в виде красного масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,03 (с, 3H), 5,97 (с, 1H), 7,96 (с, 4H), 10,02 (с, 1H).

ГХМС: [M-H]<sup>+</sup> m/z: расчит. 271,08; найдено 271,0.

*Стадия 2: Синтез (S)-N-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилиден)-*

### *2-метилпропан-2-сульфинамида*

**[1096]** Изопропоксид титана (IV) (2,21 г, 7,77 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензальдегида (1,40 г, 5,18 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (691 мг, 5,70 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл, 5% масс.) и EtOAc (20 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат промывали солевым раствором (2 × 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)бензилidene)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,60 г, 4,29 ммоль, выход 82,7%) в виде красного масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 374,12; найдено 374,0.

*Стадия 3: Синтез (S)-2-метил-N-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамида*

**[1097]** Метилмагнийбромид (747 мг, 6,43 ммоль, 2,14 мл, 3М в эфире) добавляли по каплям к раствору (*S*)-*N*-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)бензилidene)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,60 г, 4,29 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч, в течение которых оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь охлаждали 0 °С и гасили добавлением по каплям насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: ДХМ – ацетонитрил) с получением (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамида (0,45 г, 1,16 ммоль, выход 27,0%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11 (с, 9H), 1,46 (д, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,42 – 4,50 (м, 1H), 5,40 – 5,45 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,57 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 390,15; найдено 390,0.

*Стадия 4: Синтез (1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этанамин*

**[1098]** HCl в диоксане (3 мл, 4М) добавляли по каплям к раствору (*S*)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамида (0,42 г, 1,08 ммоль) в MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток

распределяли между ДХМ (10 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ ( $2 \times 5$  мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (1*R*)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этанамин (0,30 г, 1,05 ммоль, выход 97,5%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 286,14; найдено 286,0.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-5-нитро-N-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амина*

**[1099]** 2,4-Дихлор-5-нитро-пиримидин (204 мг, 1,05 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору (1*R*)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этанамин (0,30 г, 1,05 ммоль) и DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-5-нитро-N-[(1*R*)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амина (0,40 г, 903 мкмоль, выход 85,9%) в виде красного твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 443,09; найдено 443,0.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-N4-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1100]** К смеси 2-хлор-5-нитро-N-[(1*R*)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амина (0,40 г, 903 мкмоль) и хлорида аммония (725 мг, 13,6 ммоль) в MeOH (10 мл) порциями добавляли порошок цинка (354 мг, 5,42 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[(1*R*)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина (0,32 г, 775 мкмоль, выход 85,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 413,13; найдено 413,0.

*Стадия 7: Синтез 2-хлор-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7H-пурин-8-имина*

**[1101]** BrCN (346 мг, 3,27 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-N4-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина (0,27 г, 654 мкмоль) в метаноле (10 мл) одной порцией при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7H-пурин-8-имина (0,24 г, 548 мкмоль, выход 83,8%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 438,12; найдено 438,0.

*Стадия 8: Синтез 2-хлор-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1102]** К перемешиваемой смеси 2-хлор-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7H-пурин-8-имина (0,24 г, 548 мкмоль) и карбоната цезия (268 мг, 822 мкмоль) в ACN (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (152 мг, 658 мкмоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (0,30 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 520,13; найдено 520,0.

*Стадия 9: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

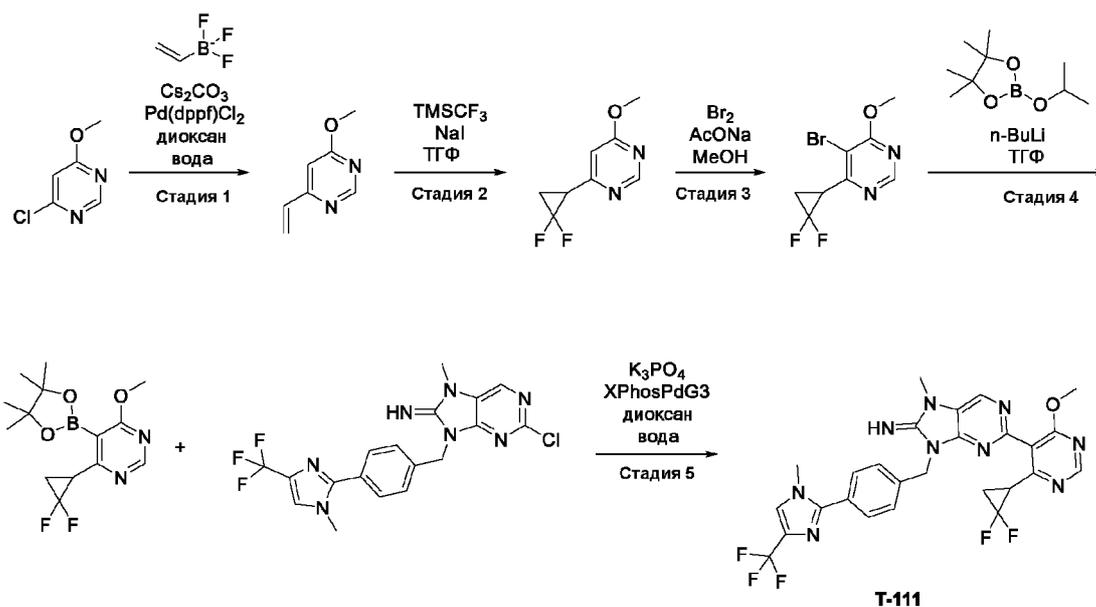
**[1103]** 2-Хлор-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (0,30 г, неочищенный), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (202 мг, 1,04 ммоль), безводный трехосновный фосфат калия (306 мг, 1,44 ммоль) и XPhos Pd G3 (24,4 мг, 28,8 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (3 мл) и воды (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл). К полученной органической фазе добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (20 мг), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 0,5-6,5 мин, 30-55% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (7,0 мг, 11 мкмоль, выход 2,0% из 2-хлор-9-[(1R)-1-[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этил]-7H-пурин-8-имина) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,75 – 0,85 (м, 2H), 0,94 – 1,03 (м, 2H), 1,64 – 1,70 (м, 1H), 1,95 (д, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,76 – 5,03 (м, 2H), 5,83 – 5,93 (м, 1H), 6,44 (с, 1H) 6,91 – 7,17 (м, 1H), 7,52 – 7,62 (м, 4H), 8,29 – 8,37 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 634,24; найдено 634,2.

### Пример T-111



#### *Стадия 1: Синтез 4-метокси-6-винил-пиримидина*

**[1104]** 4-Хлор-6-метокси-пиримидин (14,0 г, 96,9 ммоль), трифтор(винил)боранид калия (26,0 г, 194 ммоль), карбонат цезия (78,9 г, 242 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (100 мг, 1,94 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (400 мл) и воды (50 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (400 мл) и промывали водой (200 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым

раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в МТВЕ (250 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метокси-6-винил-пиримидина (8,00 г, 58,8 ммоль, выход 60,7%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,97 (с, 3H), 5,60 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,59 – 6,69 (м, 2H), 8,71 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 137,08; найдено 137,0.

*Стадия 2: Синтез 4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидина*

**[1105]** Триметил(трифторметил)силан (25,1 г, 177 ммоль, 28,0 мл) добавляли к раствору 4-метокси-6-винил-пиримидина (6,00 г, 44,1 ммоль) и иодида натрия (3,30 г, 22,0 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Иодид натрия (550 мг) и триметил(трифторметил)силан (25,1 г, 177 ммоль, 28,0 мл) добавляли в атмосфере аргона к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (3 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидина (6,00 г, 32,2 ммоль, выход 73,2%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,99 – 2,10 (м, 1H), 2,27 – 2,40 (м, 1H), 3,06 – 3,18 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 7,03 (с, 1H), 8,71 (с, 1H).

*Стадия 3: Синтез 5-бром-4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидина*

**[1106]** Бром (5,15 г, 32,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидина (3,00 г, 16,1 ммоль) и гидрокарбоната натрия (1,62 г, 19,3 ммоль, 753 мкл) в MeOH (80 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Остаток разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (30 мл, 5% масс.), воды (30 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиент хлороформ - МТВЕ) с получением 5-бром-4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидина (600 мг, 2,26 ммоль, выход 14,1%) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82 – 1,93 (м, 1H), 2,45 – 2,55 (м, 1H), 3,17 – 3,27 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 8,59 (с, 1H).

*Стадия 4: Синтез 4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина*

**[1107]** 5-Бром-4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидин (1,00 г, 3,77 ммоль) и 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,05 г, 5,66 ммоль) растворяли в ТГФ (70 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . *n*-Бутиллитий (6,79 ммоль, 2,72 мл, 2,5 М в гексане) добавляли по каплям к раствору. Реакционную смесь перемешивали при  $-70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) по каплям и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором ( $2 \times 30$  мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (1,10 г, 3,52 ммоль, выход 93,2%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : рассчит. 313,18; найдено 313,0.

*Стадия 5: Синтез 2-(4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

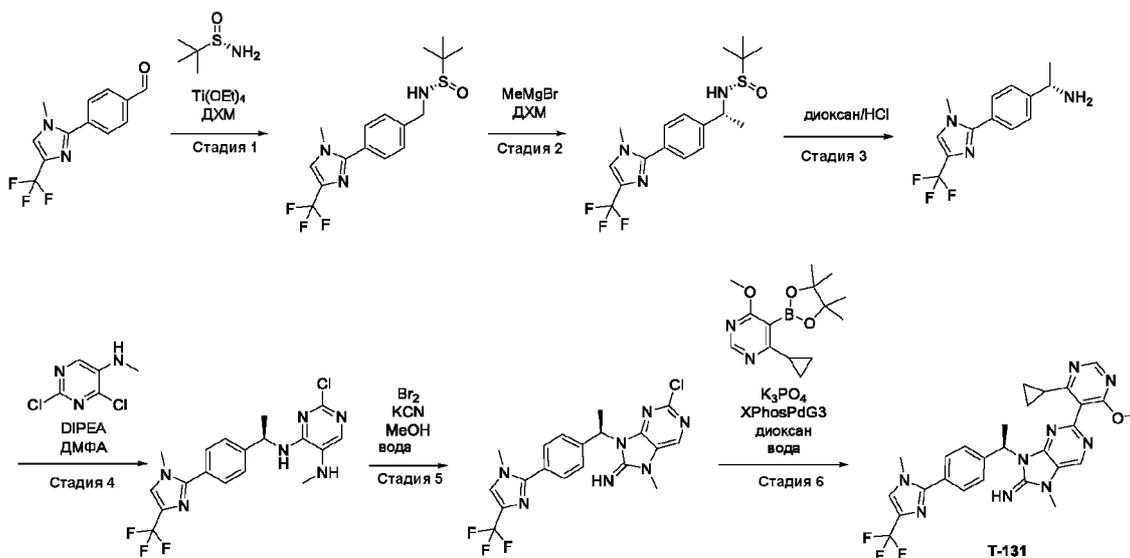
**[1108]** 4-(2,2-Дифторциклопропил)-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (300 мг, 961 мкмоль), 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (135 мг, 320 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (204 мг, 961 мкмоль) и  $\text{XPhosPdG3}$  (27,3 мг, 32,2 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (6,0 мл) и воды (1,0 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли  $\text{EtOAc}$  (30 мл) и промывали водой (15 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. SiliaMetS® димеркаптотриазин (150 мг) добавляли к фильтрату, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин., 27-50%  $\text{ACN}$ , +0,1% об. 25% водн.  $\text{NH}_3$ , скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire 100  $\times$  19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (2-10 мин., 35-60%  $\text{ACN}$ , +0,1% об. 25% водн.  $\text{NH}_3$ , скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire 100  $\times$  19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-

ил)бензил)-7Н-пурин-8(9Н)-имида (6,00 мг, 10,5 мкмоль, выход 3,28%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,83 – 1,92 (м, 1H), 2,28 – 2,36 (м, 1H), 2,71 – 2,82 (м, 1H), 3,34 – 3,39 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 5,02 – 5,26 (м, 2H), 6,55 – 6,63 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,62 – 7,66 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,20 – 8,28 (м, 1H), 8,77 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : рассчит. 572,22; найдено 572.

### Пример T-131



*Стадия 1: Синтез 2-метил-N-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метилен]пропан-2-сульфинамида в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.*

**[1109]** Этоксид титана (IV) (2,56 г, 11,2 ммоль, 2,35 мл) добавляли к раствору 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензальдегида (570 мг, 2,24 ммоль) в ДХМ (3,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. (S)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (272 мг, 2,24 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-N-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метилен]пропан-2-сульфинамида (650 мг, 1,82 ммоль, выход 81,11%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$ : рассчит. 411,16; найдено 411,2.

*Стадия 2: Синтез 2-метил-N-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамида*

[1110] Метилмагнийбромид (1,08 г, 9,09 ммоль, 1,05 мл) добавляли к предварительно охлажденному до -30 °С раствору 2-метил-N-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пропан-2-сульфинамида (650 мг, 1,82 ммоль) в ДХМ (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при -30°С в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, гасили добавлением ацетона (1,0 мл) и промывали водой (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-N-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамида (655 мг, 1,75 ммоль, выход 96,4%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 374,19; найдено 374,0.

*Стадия 3: Синтез (1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этанамин*

[1111] 2-Метил-N-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамид (655 мг, 1,75 ммоль) суспендировали в растворе хлористого водорода в диоксане (8,00 мг, 219 ммоль, 10,0 мл, 4,0 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этанамин (610 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 270,15; найдено 270,2.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-N5-метил-N4-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина*

[1112] 2,4-Дихлор-N-метил-пиримидин-5-амин (807 мг, 4,53 ммоль) и DIPEA (878 мг, 6,80 ммоль, 1,18 мл) добавляли в атмосфере аргона к раствору (1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этанамин (610 мг, 2,27 ммоль, HCl) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 90 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 50-80% воды - MeOH, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100×19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-N5-метил-N4-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина

(127 мг, 309 мкмоль, выход 13,7%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 411,16; найдено 411,4.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-7-метил-9-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина*

**[1113]** Раствор цианида калия (297 мг, 4,56 ммоль) в воде (5,0 мл) добавляли по каплям к раствору Br<sub>2</sub> (729 мг, 4,56 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N5-метил-N4-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина (125 мг, 304 мкмоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-7-метил-9-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина (110 мг, 252 мкмоль, выход 83,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

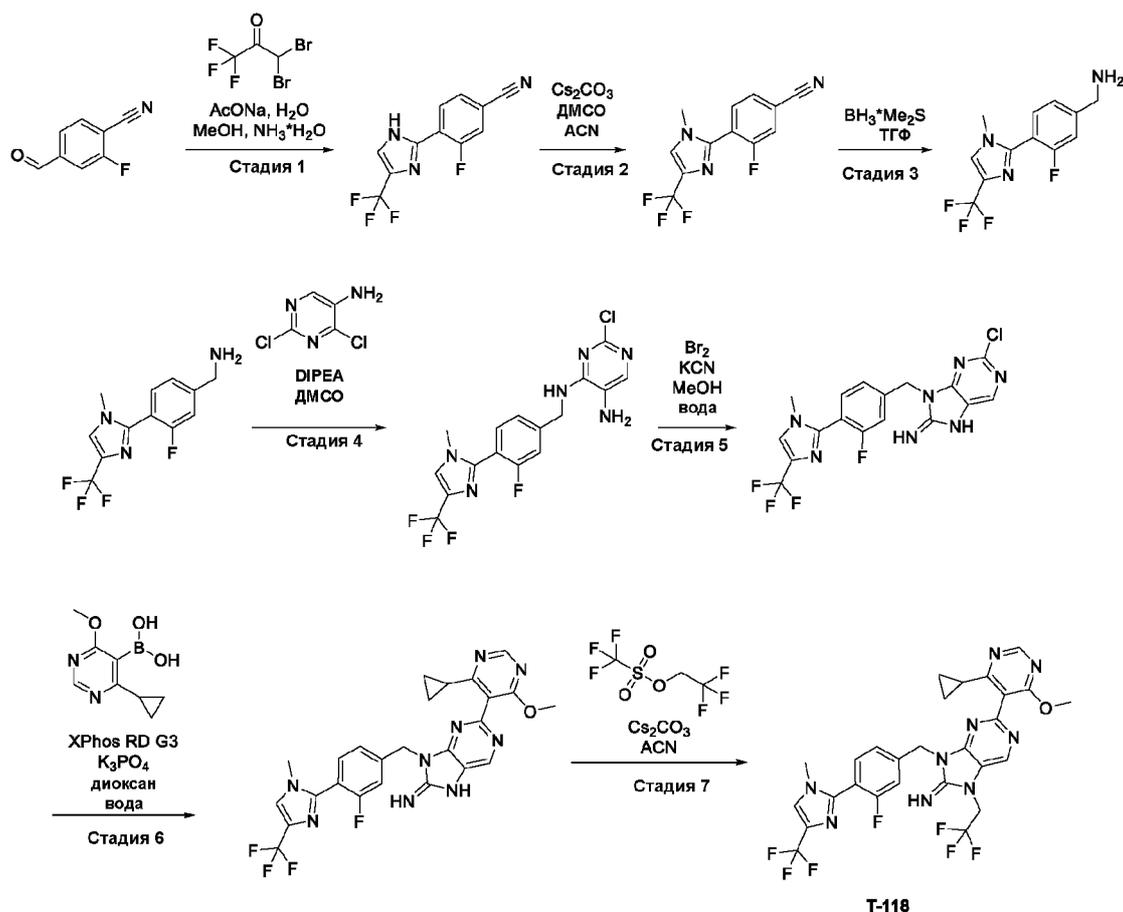
ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 436,15; найдено 436,2.

*Стадия 6: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина*

**[1114]** 2-Хлор-7-метил-9-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имин (110 мг, 252 мкмоль) растворяли в диоксане (3,0 мл) и воде (200 мкл). Полученную смесь дважды дегазировали. 4-Циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (105 мг, 379 мкмоль), фосфат калия (160 мг, 754 мкмоль) и XPhosPdG3 (20,0 мг, 23,6 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом (10 мл) и обрабатывали SiliaMetS DMT. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 30-55% воды - ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[(1R)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина (9,40 мг, 17,1 мкмоль, выход 6,78%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 550,26; найдено 550,4.

**Пример T-118**



*Стадия 1: Синтез 3-фтор-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрила*

**[1115]** Раствор 3,3-дибром-1,1,1-трифтор-пропан-2-она (9,95 г, 36,9 ммоль, 5,03 мл) и ацетата натрия (6,05 г, 73,8 ммоль) в воде (20 мл) перемешивали при 95 °С в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли раствор 3-фтор-4-формил-бензонитрила (5,00 г, 33,5 ммоль) с последующим добавлением водного раствора гидроксида аммония (15 мл, 25% масс.) в MeOH (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой. Образованное твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе с получением 3-фтор-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрила (6,00 г, 23,5 ммоль, выход 70,1%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[M+H]^+$  m/z: рассчит. 256,06; найдено 256,0.

*Стадия 2: Синтез 3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила*

**[1116]** 3-фтор-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрил (3,00 г, 11,8 ммоль), карбонат цезия (5,75 г, 17,6 ммоль) и диметилсульфат (1,71 г, 13,5 ммоль, 1,28 мл) смешивали в ACN (20 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали и

оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой, полученное твердое вещество собирали фильтрацией, сушили на воздухе, а затем перекристаллизовали из *i*PrOH (10 мл) с получением 3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (1,35 г, 5,01 ммоль, выход 42,7%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,68 (с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,75 – 7,81 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 270,08; найдено 270,2.

*Стадия 3: Синтез [3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина*

**[1117]** Смесь 3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (1,00 г, 3,71 ммоль) и комплекса боран-диметилсульфид (847 мг, 11,1 ммоль, 1,06 мл) в ТГФ (8,0 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением MeOH (5 мл) с последующим добавлением водной 6N соляной кислоты (2,0 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали раствором водного гидроксида натрия (2 мл, 40% масс.), а смесь экстрагировали МТВЕ (40 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением [3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (700 мг, 2,56 ммоль, выход 69,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 274,1; найдено 274,0.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-N4-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1118]** [3-Фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамин (700 мг, 2,56 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин-5-амин (588,20 мг, 3,59 ммоль) и DIPEA (464 мг, 3,59 ммоль, 625 мкл) смешивали в ДМСО (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученные твердые вещества собирали фильтрацией, промывали водой и сушили на воздухе с получением 2-хлор-N4-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,00 г, 2,50 ммоль, выход 97,40%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 401,09; найдено 401,0.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-9-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имины*

**[1119]** Раствор KCN (813 мг, 12,5 ммоль) в воде (2,0 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору брома (2,00 г, 12,5 ммоль, 644 мкл) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь добавляли к раствору 2-хлор-N4-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (500 мг, 1,25 ммоль) в MeOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали водным раствором карбоната калия (50 мл, 10%). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили на воздухе с получением 2-хлор-9-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имины (450 мг, 1,06 ммоль, выход 84,7%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 426,10; найдено 426,0.

*Стадия 6: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имины*

**[1120]** 2-Хлор-9-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имин (330 мг, 775 мкмоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (301 мг, 1,55 ммоль), трехосновный фосфат калия (411 мг, 1,94 ммоль) и XPhos Pd G3 (45,9 мг, 54,3 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (8,0 мл) и воды (80 мкл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc и фильтровали через слой силикагеля, промывая MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имины (140 мг, 260 мкмоль, выход 33,5%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 540,19; найдено 540,2.

*Стадия 7: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8(9H)-*

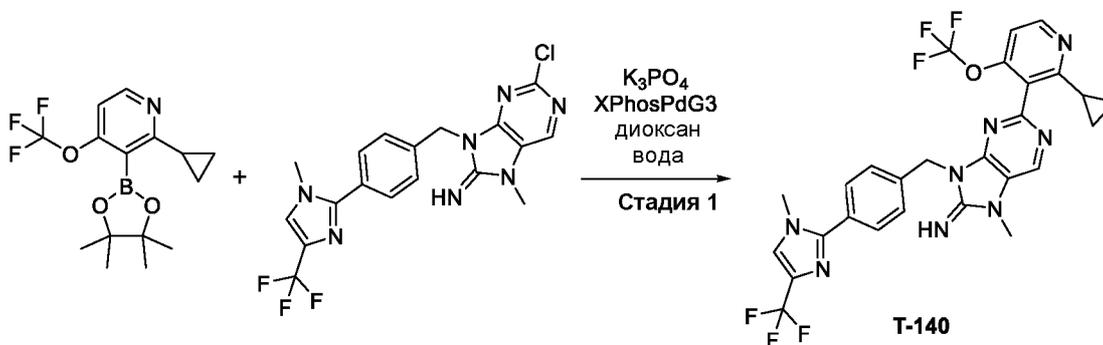
имина

[1121] Карбонат цезия (186 мг, 571 мкмоль) добавляли к раствору 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-фтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (140 мг, 260 мкмоль) в ACN (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (102 мг, 441 мкмоль) к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-15 мин, 20-45% ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пурин-8(9Н)-имина (4,00 мг, 6,44 мкмоль, выход 2,48%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 – 0,86 (м, 2H), 0,97 – 1,02 (м, 2H), 1,67 – 1,73 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,75 – 5,02 (м, 2H), 5,10 – 5,26 (м, 2H), 7,09 – 7,14 (м, 1H), 7,30 – 7,45 (м, 2H), 7,52 – 7,58 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,31 – 8,38 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 622,22; найдено 622,0.

### Пример T-140



Стадия 1: Синтез 2-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)-3-тиридил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина

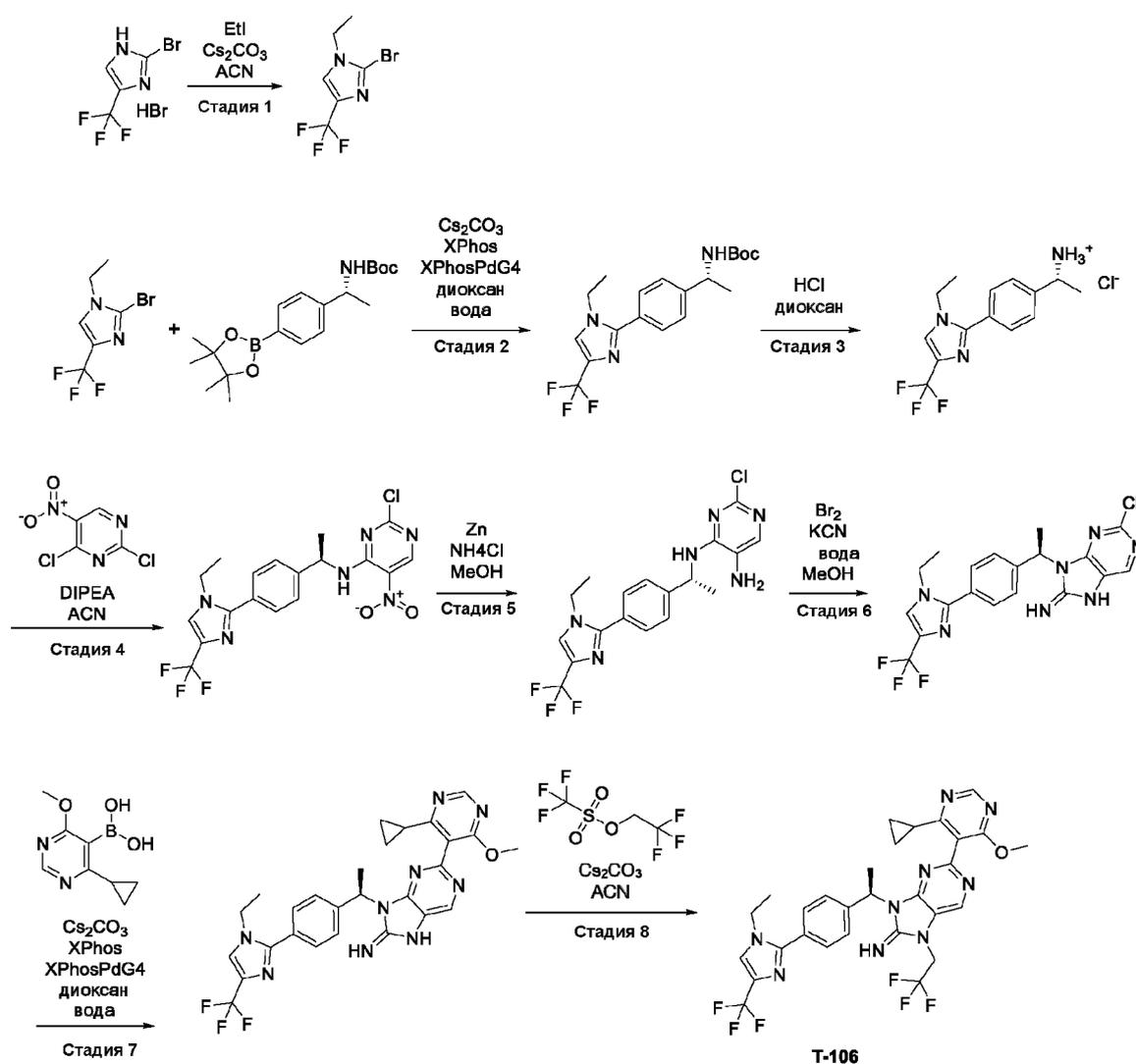
[1122] 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (192 мг, 456 мкмоль), 2-циклопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)пиридин (150 мг, 456 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (194 мг, 912 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (3,0 мл) и воды (300 мкл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли МТВЕ

(5,0 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин., 20-50% ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)-3-пиридил]-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (4,00 мг, 6,80 мкмоль, выход 1,49%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,76 – 0,82 (м, 2H), 1,04 – 1,09 (м, 2H), 1,72 – 1,79 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 5,08 – 5,21 (м, 2H), 6,27 – 6,51 (м, 1H), 7,06 – 7,11 (м, 1H), 7,53 – 7,61 (м, 4H), 7,68 (с, 1H), 8,09 – 8,19 (м, 1H), 8,47 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 589,22; найдено 589,2.

### Пример T-106



*Стадия 1: Синтез 2-бром-1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазола*

**[1123]** Карбонат цезия (2,75 г, 8,45 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-5-(трифторметил)-1H-имидазола гидробромид (1,00 г, 3,38 ммоль) в ACN (19,7 мл). Полученную смесь

охлаждали льдом. Раствор иодэтана (580 мг, 3,72 ммоль, 299 мкл) в ТГФ (5,0 мл) добавляли по каплям к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазола (800 мг, 3,29 ммоль, выход 97,4%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,33 (т, 3H), 4,01 (к, 2H), 8,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 242,99; найдено 243,0.

*Стадия 2: Синтез (R)-трет-бутил(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)карбамата*

**[1124]** 2-Бром-1-этил-4-(трифторметил)имидазол (800 мг, 3,29 ммоль), трет-бутил-N-[(1R)-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]карбамат (1,14 г, 3,29 ммоль), XPhos Pd G4 (212 мг, 247 мкмоль) и карбонат цезия (2,68 г, 8,23 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (25 мл) и воды (5,0 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-трет-бутил(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)карбамата (900 мг, 2,35 ммоль, выход 71,4%) в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 384,23; найдено 384,4.

*Стадия 3: Синтез (R)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этанаминия хлорида*

**[1125]** Трет-бутил-N-[(1R)-1-[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]карбамат (900 мг, 2,35 ммоль) растворяли в растворе хлористого водорода в диоксане (1,1 мл, 4,0 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этанаминия хлорида (650 мг, 2,03 ммоль, выход 86,6%) в виде серого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 284,17; найдено 284,0.

*Стадия 4: Синтез (R)-2-хлор-N-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-5-нитротиримидин-4-амина*

[1126] DIPEA (788 мг, 6,10 ммоль, 1,06 мл) и 2,4-дихлор-5-нитропиримидин (394 мг, 2,03 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этанаминия хлорида (650 мг, 2,03 ммоль) в ACN (20 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-2-хлор-N-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-5-нитропиримидин-4-амин (800 мг, 1,81 ммоль, выход 89,3%) в виде коричневой смолы, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 441,12; найдено 441,0.

*Стадия 5: Синтез (R)-2-хлор-N-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)пиримидин-4,5-диамина*

[1127] 2-Хлор-5-нитро-N-[(1R)-1-[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин (800 мг, 1,81 ммоль) и хлорид аммония (1,16 г, 21,8 ммоль) смешивали в MeOH (30 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 °С. Порошок цинка (712 мг, 10,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-2-хлор-N-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)пиримидин-4,5-диамина (700 мг, 1,70 ммоль, выход 93,9%) в виде серого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 411,16; найдено 411,0.

*Стадия 6: Синтез (R)-2-хлор-9-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

[1128] Раствор цианида калия (1,02 г, 15,7 ммоль) в воде (1,0 мл) добавляли к предварительно охлажденному до 0 °С раствору Br<sub>2</sub> (2,48 г, 15,5 ммоль) в воде (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N-[[рац-(1R)-1-[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина (700 мг, 1,70 ммоль) в MeOH (35 мл) добавляли к смеси при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем нагревали до 40 °С и перемешивали при температуре 40 °С в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении до 1/3 объема. Твердый осадок фильтровали с получением 0,22 г продукта. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные

органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с фильтр-прессной лепешкой с получением (R)-2-хлор-9-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7H-пурин-8(9H)-имина (0,52 г, 1,19 ммоль, выход 70,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 436,15; найдено 436,0.

*Стадия 7: Синтез (R)-2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1129]** 2-Хлор-9-[(1R)-1-[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]-7H-пурин-8-имин (300 мг, 688 мкмоль), (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (200 мг, 1,03 ммоль), XPhos Pd G4 (44,4 мг, 51,6 мкмоль), XPhos (24,6 мг, 51,6 мкмоль) и карбонат цезия (561 мг, 1,72 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (10 мл) и воды (2,0 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EtOAc (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7H-пурин-8(9H)-имина (300 мг, 546 мкмоль, выход 79,4%) в виде коричневой смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 550,26; найдено 550,0.

*Стадия 8: Синтез (R)-2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

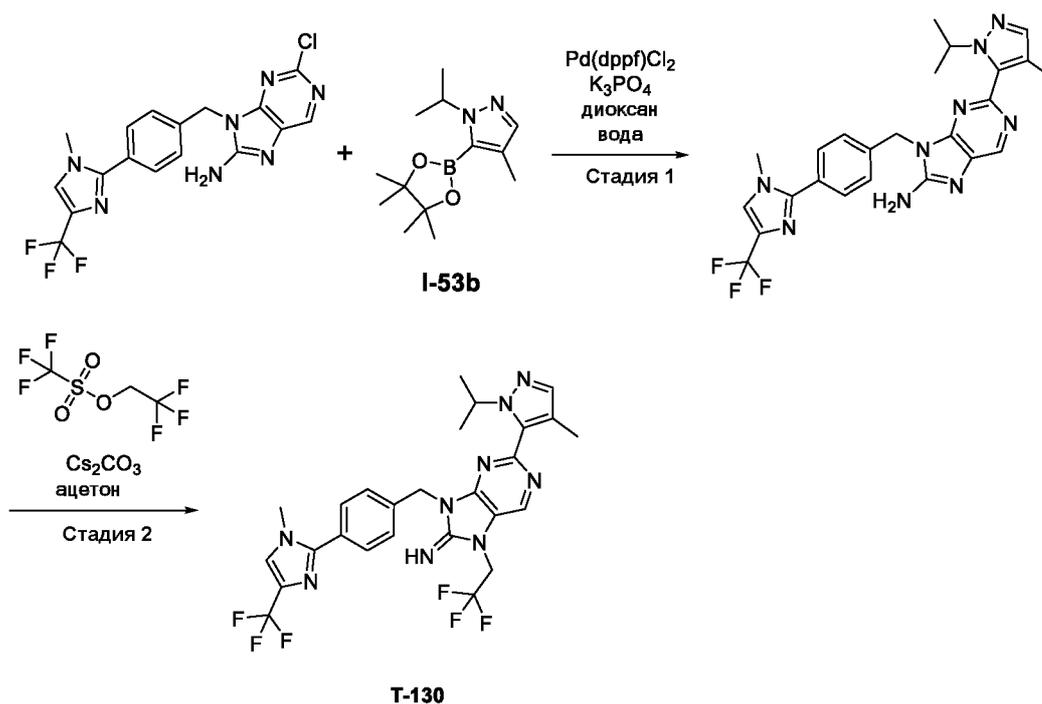
**[1130]** Карбонат цезия (534 мг, 1,64 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[(1R)-1-[4-[1-этил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]-7H-пурин-8-имина (300 мг, 546 мкмоль) в ACN (10,0 мл). Полученную смесь нагревали до 80 °C. Раствор 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (253 мг, 1,09 ммоль, 157 мкл) в ACN (5,0 мл) добавляли по каплям к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-6 мин., 30-50% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (0-5 мин., 40-90% воды – MeOH, + 0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением (R)-2-(4-

циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8(9H)-имида (12,3 мг, 19,5 мкмоль, выход 3,57%) в виде коричневой смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,76 – 0,87 (м, 2H), 0,95 – 1,03 (м, 2H), 1,30 (т, 3H), 1,68 – 1,73 (м, 1H), 1,97 (д, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,05 (к, 2H), 4,78 – 5,03 (м, 2H), 5,84 – 5,94 (м, 1H), 6,90 – 7,16 (м, 1H), 7,53 – 7,63 (м, 4H), 8,01 (с, 1H), 8,30 – 8,38 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 632,27; найдено 632,2.

### Пример T-130



Синтез 1-изопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (I-53b) описан с помощью промежуточного соединения 53.

*Стадия 1: Синтез 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амина*

**[1131]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (500 мг, 1,23 ммоль), 1-изопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (460 мг, 1,84 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (100 мг, 123 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (781 мг, 3,68 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (7,0 мл) и воды (700 мкл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл). Безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и SiliaMetS® димеркаптотриазин (200 мг) добавляли в атмосфере аргона к смеси, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества

отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент хлороформ - метанол) с получением 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (550 мг, 1,11 ммоль, выход 90,5%) в виде черной пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 496,25; найдено 496,2.

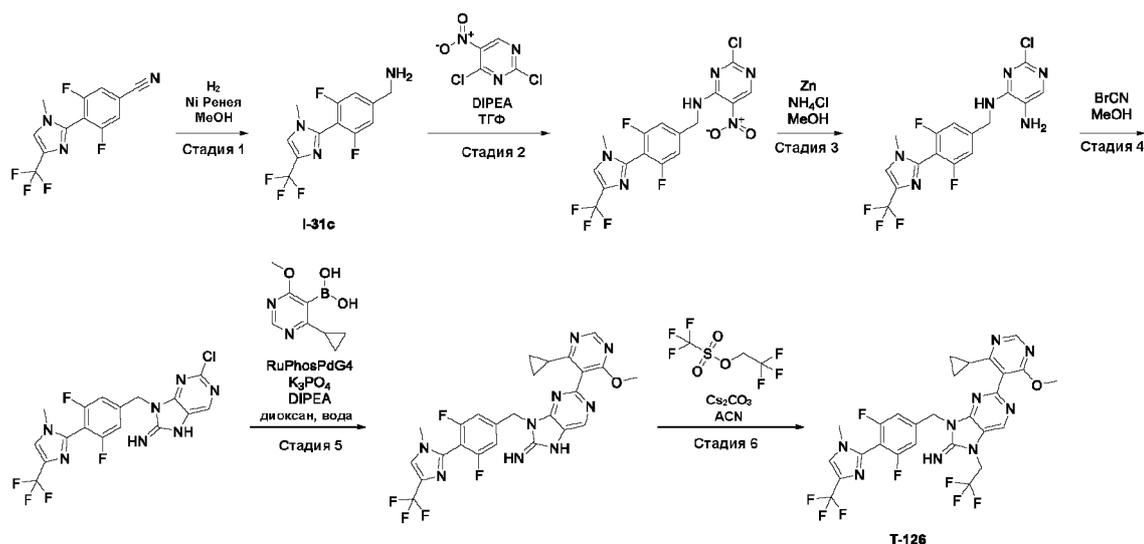
*Стадия 2: Синтез 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1132]** 2-(2-Изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (550 мг, 1,11 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (258 мг, 1,11 ммоль) и карбонат цезия (723 мг, 2,22 ммоль) смешивали в ацетоне (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат подвергли очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 40-75% воды - ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (15,0 мг, 26,0 мкмоль, выход 2,34%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,26 – 1,32 (м, 6H), 2,07 – 2,12 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,78 – 5,03 (м, 2H), 5,11 – 5,28 (м, 3H), 7,09 – 7,14 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,43 – 7,52 (м, 2H), 7,65 – 7,71 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,30 – 8,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 578,26; найдено 578,2.

### Пример T-126



*Стадия 1: Синтез [3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина*

**[1133]** Стадия 1 приведена с помощью промежуточного соединения 31.

*Стадия 2: Синтез 2-хлор-N-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина*

**[1134]** Раствор [3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (900 мг, 3,09 ммоль) и DIPEA (439 мг, 3,40 ммоль, 592 мкл) в ТГФ (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (560 мг, 3,09 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-nitro-пиримидин-4-амина (1,20 г, 2,67 ммоль, выход 86,3%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,57 (с, 3H), 4,85 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 8,06 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 9,67 (т, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 449,06; найдено 449,0.

*Стадия 3: Синтез 2-хлор-N4-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1135]** Хлорид аммония (1,74 г, 32,5 ммоль) и порошок цинка (850 мг, 13,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-N-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (1,20 г, 2,67 ммоль) в MeOH (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,00 г, 2,39 ммоль, выход 86,5%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 419,08; найдено 419,0.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имин*

**[1136]** Бромистый циан (1,83 г, 17,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-N4-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,81 г, неочищенный) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТВЕ (60 мл), гасили раствором водного NaHCO<sub>3</sub> до pH ≈ 8-9 и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент ACN-MeOH) с получением 2-хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (450 мг, 1,01 ммоль, выход 29,3%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,54 (с, 3H), 5,36 (с, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,50 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,31 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 444,08; найдено 444,0.

*Стадия 5: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

**[1137]** 2-Хлор-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имин (450 мг, 1,01 ммоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (256 мг, 1,32 ммоль) и DIPEA (275 мг, 2,13 ммоль, 371 мкл) смешивали в диоксане (10 мл) и воде (500 мкл). Полученную смесь дегазировали. RuPhos Pd G4 (43,1 мг, 50,7 мкмоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч в атмосфере аргона. (4-Циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (256 мг, 1,32 ммоль) и RuPhos Pd G4 (43,1 мг, 50,7 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин, 10-60% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (230 мг, 413 мкмоль, выход 40,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 558,20; найдено 558,2.

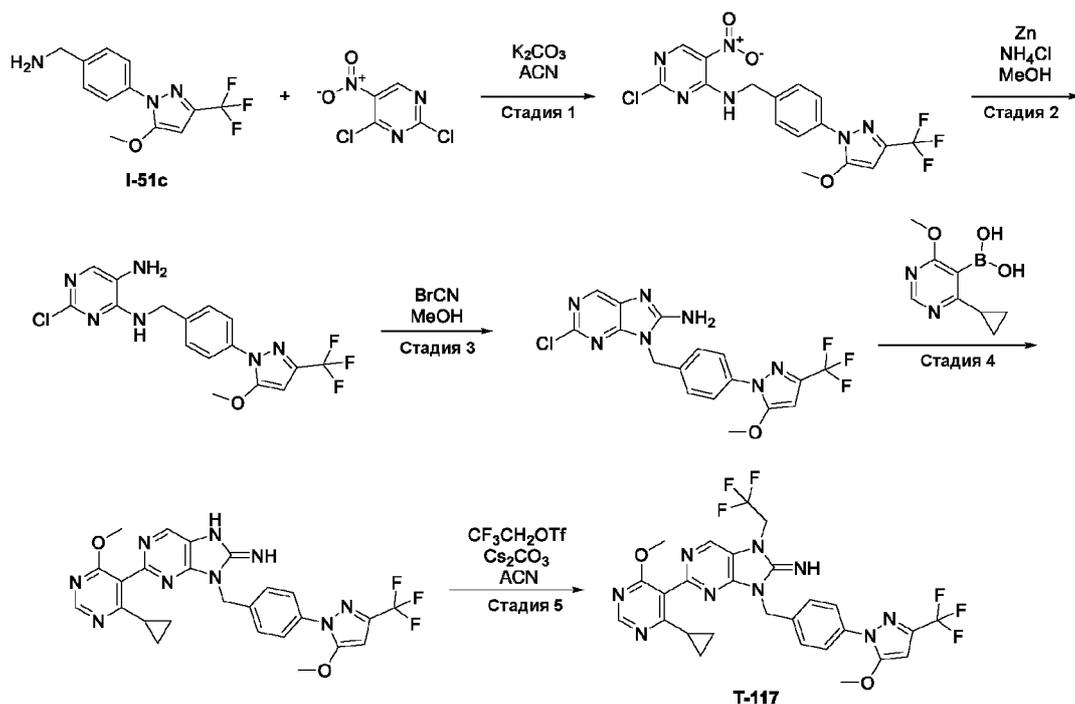
*Стадия 6: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1138]** 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (22,1 мг, 95,2 мкмоль, 13,7 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (72,0 мг, 86,5 мкмоль) и карбоната цезия (42,3 мг, 130 мкмоль) в ACN (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). К полученному раствору добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазина (50 мг), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин, 35-50% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3,5-дифтор-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (4,00 мг, 6,25 мкмоль, выход 7,23) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,86 (м, 2H), 0,97 – 1,02 (м, 2H), 1,68 – 1,75 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,75 – 5,00 (м, 2H), 5,12 – 5,28 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,29 – 7,39 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,32 – 8,37 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 640,21; найдено 640,2.

**Пример T-117**



*Стадия 1: Синтез 2-хлор-N-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина*

**[1139]** Синтез исходного (4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанамина описан с помощью промежуточного соединения 51.

**[1140]** 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидин (572 мг, 2,95 ммоль) растворяли в ACN (80 мл), и добавляли карбонат калия (611 мг, 4,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем смесь охлаждали до  $-15^\circ\text{C}$  и добавляли [4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамин (1,00 мг, 2,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиентное элюирование: гексан – EtOAc) с получением 2-хлор-N-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (650 мг, 1,52 ммоль, выход 51,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,00 (с, 3H), 4,86 (д, 2H), 5,94 (с, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,71 (д, 2H), 8,64 (шир., 1H), 9,07 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 429,06; найдено 429,0.

*Стадия 2: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1141]** 2-Хлор-N-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитропиримидин-4-амин (7,00 г, 16,3 ммоль) и хлорид аммония (13,1 г, 245 ммоль) растворяли в MeOH (500 мл). Полученный раствор охлаждали до -10 °С затем порциями добавляли цинк (8,54 г, 131 ммоль, пыль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между ДХМ (600 мл) и водой (250 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (5,00 г, 12,54 ммоль, выход 76,8%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 399,1; найдено 399,2.

*Стадия 3: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

**[1142]** 2-Хлор-N4-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамин (5,00 г, 12,54 ммоль) растворяли в MeOH (250 мл). Бромистый циан (3,98 г, 37,6 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 72 ч в колбе с пробкой. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с МТВЕ (200 мл). Твердые вещества собирали фильтрацией, затем распределяли между EtOAc (400 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (5,1 г, чистота 71% по ЖХМС). Неочищенное вещество очищали флэш-колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент ацетонитрил – метанол) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (2,00 г, 4,72 ммоль, выход 37,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,96 (с, 3H), 5,32 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,45 (шир., 2H), 7,60 (д, 2H), 8,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 424,09; найдено 424,0.

**[1143]** ПРИМЕЧАНИЕ. ВgCN является высокотоксичным и летучим реагентом, поэтому с

ним следует обращаться с особой осторожностью. Реакцию необходимо проводить в закрытом реакторе, чтобы избежать испарения BrCN. При 40 °С пары метанола не создают значительного внутреннего давления в реакторе, но фактор возможного избыточного давления необходимо учитывать при постановке реакции.

*Стадия 4: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-амин*

**[1144]** 2-Хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (550 мг, 1,30 ммоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (378 мг, 1,95 ммоль), трехосновный фосфат калия (689 мг, 3,24 ммоль), XPhos Pd G3 (82,4 мг, 97,3 мкмоль) и XPhos (30,9 мг, 64,9 мкмоль) смешивали в дегазированном диоксане (10 мл) и воде (1 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а растворители упаривали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. К полученному фильтрату добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (200 мг), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество разбавляли смесью МТВЕ и н-гексана (15 мл, 1:1) и перемешивали в течение 1 ч. Нерастворимый осадок фильтровали, промывали МТВЕ - н-гексаном (5 мл, 1:1) и сушили на воздухе с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (270 мг, 502 мкмоль, выход 38,7%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 538,20; найдено 538,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,75 – 0,82 (м, 2H), 0,94 – 1,02 (м, 2H), 1,60 – 1,66 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 5,36 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 7,38 – 7,46 (м, 4H), 7,58 (д, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,62 (с, 1H).

*Стадия 5: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (T-117) и 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8-имина*

**[1145]** К раствору 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (130 мг, 242 мкмоль) в ACN (15,0 мл) добавляли карбонат цезия (158 мг, 484 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли 2,2,2-

трифторэтилтрифторметансульфонат (84,2 мг, 363 мкмоль, 52,3 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 10-50% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пурин-8-имины (21,0 мг, 33,9 мкмоль, выход 14,0%) в виде желтого твердого вещества и 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имины (25,0 мг, чистота 70% по ЖХМС), который повторно очищали ВЭЖХ (градиентное элюирование: 40-65% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имины (10,8 мг, 17,4 мкмоль, выход 7,20%) в виде белого порошка с металлическим оттенком.

**[1146]** 2-(4-Циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-

(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (Т-117):

<sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,85 (м, 2Н), 0,96 – 1,01 (м, 2Н), 1,62 – 1,70 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 4,76 – 5,01 (м, 2Н), 5,07 – 5,22 (м, 2Н), 6,43 (с, 1Н), 7,06 – 7,11 (м, 1Н), 7,49 (д, 2Н), 7,54 – 7,60 (м, 2Н), 8,29 – 8,36 (м, 1Н), 8,62 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 620,21; найдено 620,2.

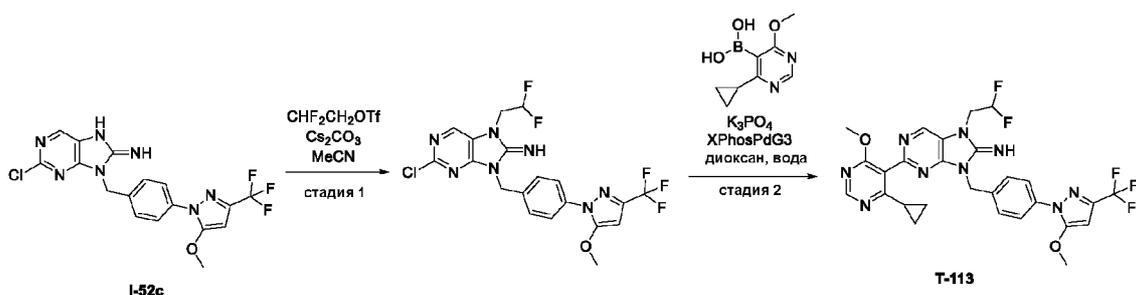
**[1147]** 2-(4-Циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-

(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пурин-8-имин :

<sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,74 – 0,81 (м, 2Н), 0,96 – 1,01 (м, 2Н), 1,57 – 1,63 (м, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 3,94 (с, 3Н), 4,29 – 4,37 (м, 2Н), 5,43 (с, 2Н), 6,44 (с, 1Н), 7,38 (д, 2Н), 7,58 (д, 2Н), 8,39 (т, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 620,21; найдено 620,2.

### **Пример Т-113**



Стадия 1: Синтез 2-хлор-7-(2,2-дифторэтил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-имина

**[1148]** Синтез исходного 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина описан с помощью промежуточного соединения 52.

**[1149]** К смеси 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (0,50 г, 1,18 ммоль) и карбоната цезия (577 мг, 1,77 ммоль) в АСN (16 мл) одной порцией добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (278 мг, 1,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-7-(2,2-дифторэтил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (0,45 г, 922 мкмоль, выход 78,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 488,12; найдено 488,2.

Стадия 2: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2,2-дифторэтил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-имина

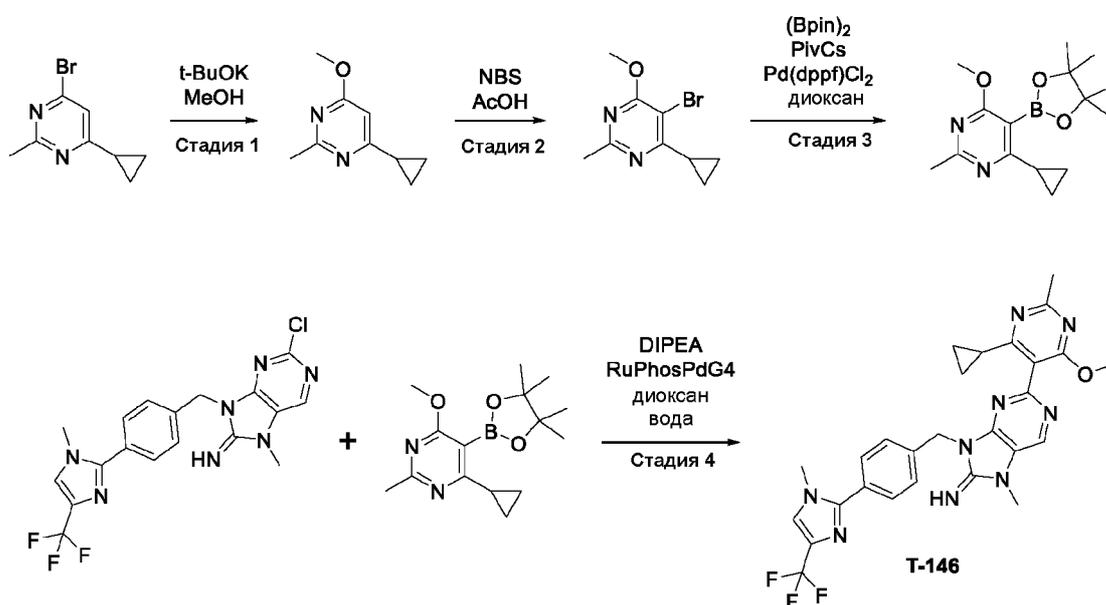
**[1150]** 2-Хлор-7-(2,2-дифторэтил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (0,45 г, 922 мкмоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (358 мг, 1,84 ммоль), безводный трехосновный фосфат калия (587 мг, 2,77 ммоль) и XPhos Pd G3 (10,0 мг, 15,8 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (5 мл) и воды (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл). Полученную смесь промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). К полученной органической фазе добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (20 мг), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 10-50% воды – метанол, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением

продукта с чистотой 60% по ЖХМС, который повторно очищали ВЭЖХ (2-10 мин, 30-80% воды – ацетонитрил, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2,2-дифторэтил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (21,0 мг, 34,9 мкмоль, выход 3,78%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,79 – 0,82 (м, 2H), 0,97 – 1,01 (м, 2H), 1,63 – 1,69 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,32 – 4,50 (м, 2H), 5,02 – 5,24 (м, 2H), 6,38 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 6,43 (с, 1H), 6,91 (шир., 1H), 7,48 (д, 2H), 7,56 (д, 2H), 8,22 – 8,32 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 602,23; найдено 602,0.

### Пример T-146



#### *Стадия 1: Синтез 4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидина*

**[1151]** Трет-бутоксид калия (1,22 г, 10,8 ммоль) порциями добавляли к раствору 4-бром-6-циклопропил-2-метил-пиримидина (2,20 г, 10,3 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали водой (2 × 100 мл) и соевым раствором (150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидина (1,30 г, 7,92 ммоль, выход 76,7%) в виде желтой жидкости, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,96 – 1,06 (м, 4H), 1,86 – 1,93 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 6,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 165,12; найдено 165,0.

*Стадия 2: Синтез 5-бром-4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидина*

**[1152]** N-Бромсукцинимид (1,41 г, 7,92 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидина (1,30 г, 7,92 ммоль) в уксусной кислоте (15,1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент гексан - хлороформ) с получением 5-бром-4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидина (1,00 г, 4,11 ммоль, выход 52,0%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 – 1,05 (м, 2H), 1,11 – 1,16 (м, 2H), 2,43 – 2,50 (м, 4H), 4,00 (с, 3H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 243,02; найдено 243,0.

*Стадия 3: Синтез 4-циклопропил-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина*

**[1153]** 5-Бром-4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидин (500 мг, 2,06 ммоль), бис(пинаколато)дибор (575 мг, 2,26 ммоль), пивалат цезия (963 мг, 4,11 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (168 мг, 206 мкмоль) смешивали в дегазированном диоксане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-циклопропил-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (600 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 291,19; найдено 291,2.

*Стадия 4: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина*

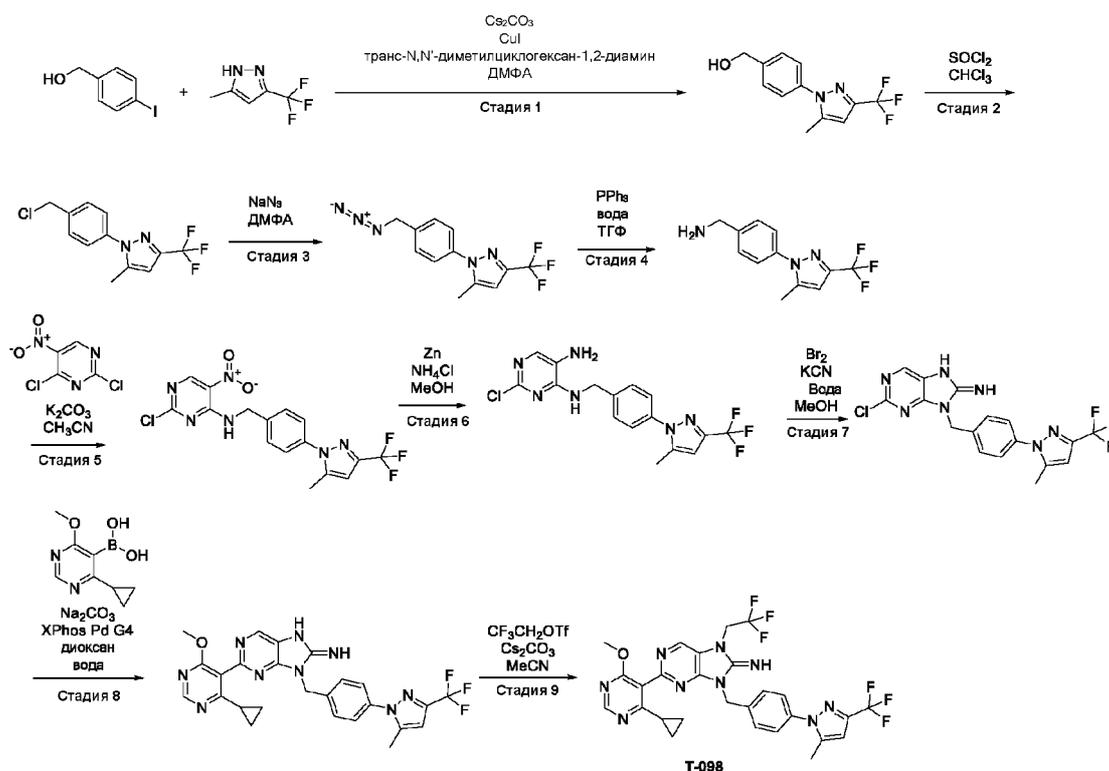
**[1154]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (189 мг, 449 мкмоль), 4-циклопропил-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (300 мг, 1,03 ммоль), RuPhosPdG4 (87,9 мг, 103 мкмоль) и DIPEA (267 мг, 2,07 ммоль, 360 мкл) смешивали в дегазированной смеси диоксана (5,0 мл) и воды (209 мкл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 30-80% воды - MeOH, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка:

XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (11,0 мг, 20,0 мкмоль, выход 1,94%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,73 – 0,80 (м, 2H), 0,93 – 1,00 (м, 2H), 1,62 – 1,68 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 3,33 – 3,39 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 5,06 – 5,20 (м, 2H), 6,48 – 6,61 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,61 – 7,66 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,16 – 8,24 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 550,26; найдено 550,2.

### Пример T-098



#### *Стадия 1: Синтез [4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанола*

**[1155]** Смесь (4-иодфенил)метанола (7,22 г, 30,8 ммоль), 5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (5,00 г, 33,3 ммоль), карбоната цезия (21,1 г, 64,8 ммоль), иодида меди(I) (705 мг, 3,70 ммоль) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (2,41 г, 16,9 ммоль) в ДМФА (40,0 мл) перемешивали при 110 °С в инертной атмосфере в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (80 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (10,0 г) подвергали очистке колоночной флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>; градиентное элюирование: 0-100% этилацетата в

гексане) с получением [4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанола (1,90 г, 7,42 ммоль, выход 24,0%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,32 (с, 3H), 4,75 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,46 (д, 2H).

*Стадия 2: Синтез 1-[4-(хлорметил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)пиразола*

**[1156]** К перемешиваемому раствору [4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанола (1,90 г, 7,42 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (50,0 мл) добавляли тионилхлорид (4,72 г, 39,6 ммоль, 2,89 мл) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 35 мл). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[4-(хлорметил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)пиразола (1,60 г, 5,83 ммоль, выход 78,4%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (с, 3H), 4,64 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,52 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 275,07; найдено 275,0.

*Стадия 3: Синтез 1-[4-(азидометил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)пиразола*

**[1157]** К перемешиваемому раствору 1-[4-(хлорметил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)пиразола (1,85 г, 6,74 ммоль) в ДМФА (20,0 мл) добавляли азид натрия (876 мг, 13,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (40 мл) и экстрагировали МТВЕ (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[4-(азидометил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)пиразола (1,84 г, 6,54 ммоль, выход 97,4%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,35 (с, 3H), 4,41 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 7,42 - 7,49 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 282,1; найдено 282,2.

*Стадия 4: Синтез [4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина*

**[1158]** К перемешиваемому раствору 1-[4-(азидометил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)пиразола (1,84 г, 6,54 ммоль) в ТГФ (80 мл) и воде (589 мг, 32,7 ммоль, 589 мкл) добавляли трифенилфосфин (2,06 г, 7,85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до

комнатной температуры и подкисляли HCl (2 мл, 15% масс. в воде). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с толуолом, а образованное выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали толуолом и н-гексаном и сушили при пониженном давлении с получением [4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина (1,70 г, 5,83 ммоль, соль HCl, выход 89,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,35 (с, 3H), 4,12 (с, 2H), 6,78 (с, 1H), 7,64 (д, 2H), 7,71 (д, 2H), 8,64 (шир., 3H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 256,12; найдено 256,0.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-N-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина*

**[1159]** К перемешиваемой суспензии [4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина (1,00 г, 3,43 ммоль, HCl соль) и 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (665 мг, 3,43 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (19,6 мл) добавляли карбонат калия (1,18 г, 8,57 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (1,44 г, 3,43 ммоль, выход 100,0%) в виде желтой смолы, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,35 (с, 3H), 4,89 (д, 2H), 6,44 (с, 1H), 7,40 – 7,51 (м, 4H), 8,71 (шир., 1H), 9,06 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 413,07; найдено 413,0.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1160]** К раствору 2-хлор-N-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (1,20 г, 2,91 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли хлорид аммония (1,56 г, 29,1 ммоль) с последующим добавлением порошка цинка (950 мг, 14,5 ммоль) порциями. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,10 г, 2,87 ммоль, выход 99,1%) в виде красного

твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 383,11; найдено 383,0.

*Стадия 7: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1161]** К перемешиваемому раствору Br<sub>2</sub> (2,07 г, 12,9 ммоль) в воде (4,00 мл) добавляли раствор цианида калия (842 мг, 12,9 ммоль) в воде (16,0 мл) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. К смеси добавляли раствор 2-хлор-N4-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,10 г, 2,87 ммоль) в метаноле (60,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (1,04 г, 2,55 ммоль, выход 88,9%) в виде красного твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,31 (с, 3H), 5,33 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,42 (д, 2H), 8,44 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 408,1; найдено 408,2.

*Стадия 8: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1162]** К перемешиваемому раствору 2-хлор-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (350 мг, 858 мкмоль) в смеси дегазированного диоксана (35,0 мл) и воды (7,00 мл) добавляли (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (167 мг, 858 мкмоль), карбонат натрия (273 мг, 2,57 ммоль) и XPhos Pd G4 (36,9 мг, 42,9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 часов. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой SiO<sub>2</sub>. Слой SiO<sub>2</sub> промывали CH<sub>3</sub>CN (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (30,0 мл) и добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг). Смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (390 мг, неочищенный) в виде красного твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 522,21; найдено 522,2.

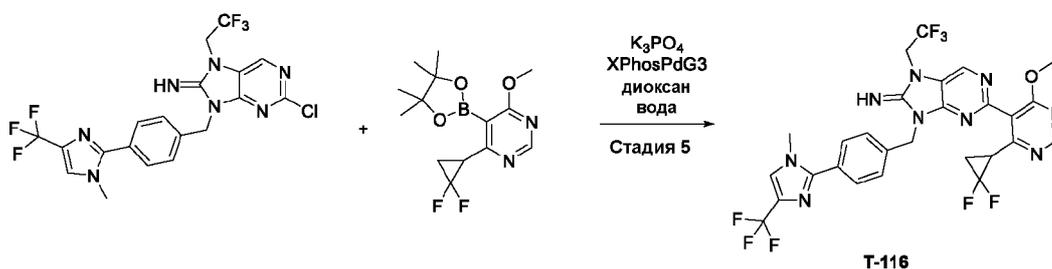
*Стадия 9: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1163]** К перемешиваемому раствору 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (390 мг, неочищенный) в MeCN (50,0 мл) добавляли карбонат цезия (487 мг, 1,50 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (208 мг, 897 мкмоль, 129 мкл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой SiO<sub>2</sub> и промывали CH<sub>3</sub>CN (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 0-5 мин, 35-60% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, 30 мл/мин, колонка: XBridge C18, 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением содержащего примеси продукта, который снова подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 0-5 мин, 40-80% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (21,6 мг, 35,8 мкмоль, выход 4,79%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,84 (м, 2H), 0,97 – 1,01 (м, 2H), 1,64 – 1,70 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,78 – 5,03 (м, 2H), 5,08 – 5,29 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 7,02 – 7,18 (м, 1H), 7,52 (с, 4H), 8,33 (шир., 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 604,22; найдено 604,2.

### Пример T-116



*Стадия 1: Синтез 2-[4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

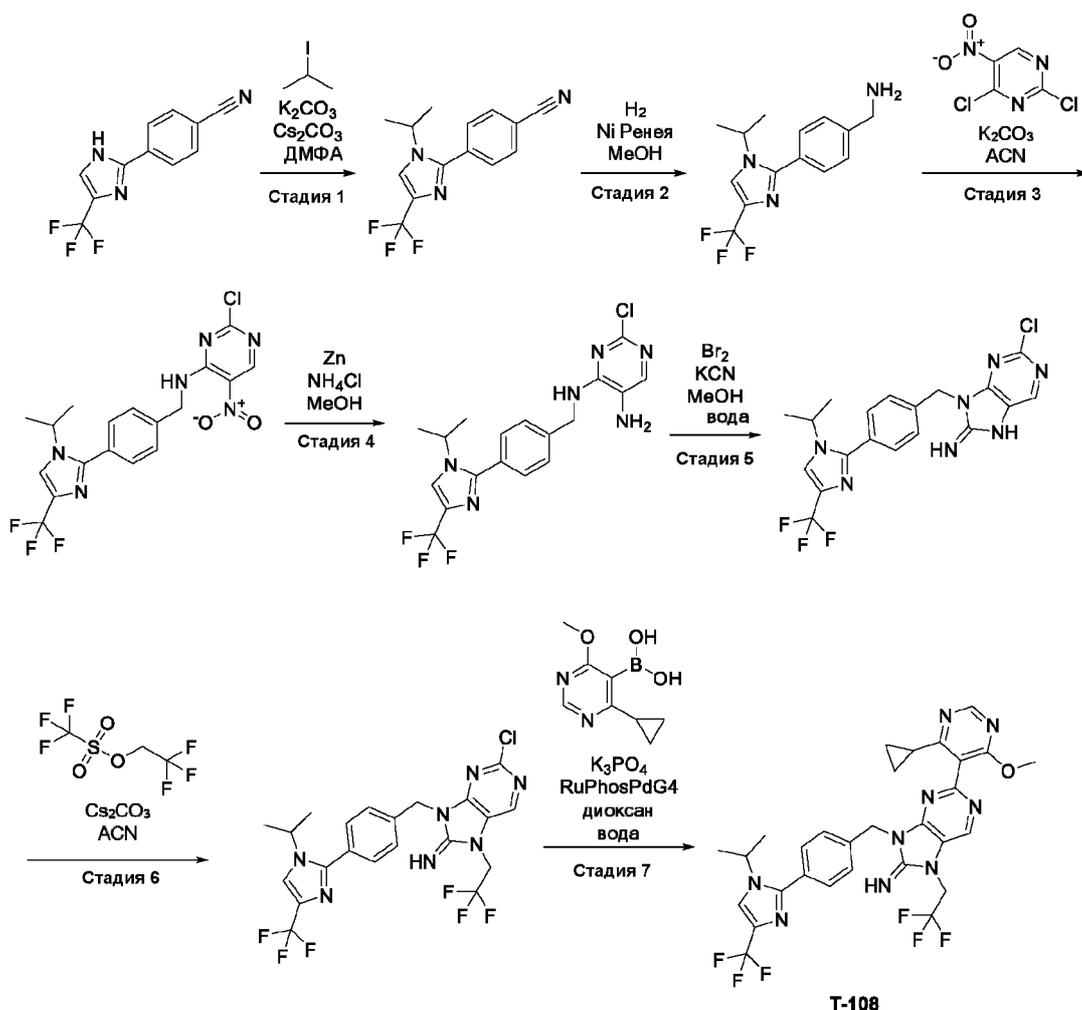
**[1164]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (200 мг, 408 мкмоль), 4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (382 мг, 1,22 ммоль), безводный

трехосновный фосфат калия (260 мг, 1,22 ммоль) и RuPhos Pd G4 (17,4 мг, 20,4 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (6,0 мл) и воды (1,0 мл). Реакционную смесь дегазировали. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. SiliaMetS® димеркаптотриазин (200 мг) добавляли к фильтрату, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин., 0-60% ACN, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[4-(2,2-дифторциклопропил)-6-метокси-пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (7,50 мг, 11,7 мкмоль, выход 2,87%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,84 – 1,92 (м, 1H), 2,31 – 2,38 (м, 1H), 2,77 – 2,84 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,79 – 5,04 (м, 2H), 5,03 – 5,29 (м, 2H), 7,05 – 7,15 (м, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,63 – 7,67 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,32 – 8,40 (м, 1H), 8,78 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 640,21; найдено 640,0.

### **Пример T-108**



*Стадия 1: Синтез 4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила*

**[1165]** Карбонат калия (8,74 г, 63,2 ммоль), карбонат цезия (4,12 г, 12,7 ммоль) и 2-иодпропан (12,9 г, 75,9 ммоль, 7,58 мл) добавляли в атмосфере аргона к раствору 4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрила (6,00 г, 25,3 ммоль) в ДМФА (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в охлажденную льдом воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (3×100 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (5,00 г, 17,9 ммоль, выход 70,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,41 (д, 6H), 4,45 – 4,52 (м, 1H), 7,78 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 8,25 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 280,13; найдено 280,0.

*Стадия 2: Синтез [4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина*

**[1166]** Раствор 4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (5,00 г, 17,9

ммоль) и Ni Ренея (500 мг) в MeOH (400 мл) подвергли гидрированию при 40 атм. в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (5,00 г, 17,7 ммоль, выход 98,6%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,39 (д, 6H), 3,80 (с, 2H), 4,41 – 4,51 (м, 1H), 7,39 – 7,52 (м, 4H), 8,15 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 284,17; найдено 284,0.

*Стадия 3: Синтез 2-хлор-N-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина*

**[1167]** 2,4-Дихлор-5-нитро-пиримидин (3,57 г, 18,4 ммоль) и карбонат калия (3,66 г, 26,5 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору [4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (5,00 г, 17,7 ммоль) в ACN (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (7,00 г, 15,9 ммоль, выход 90,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 441,12; найдено 441,2.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1168]** Хлорид аммония (12,7 г, 238 ммоль) и цинк (6,23 г, 95,3 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору 2-хлор-N-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (7,00 г, 15,9 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (6,00 г, 14,6 ммоль, выход 92,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей

стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 411,16; найдено 411,2.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1169]** Раствор цианида калия (6,75 г, 104 ммоль) в воде (20 мл) добавляли по каплям к раствору Br<sub>2</sub> (16,4 г, 103 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (6,00 г, 14,6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: МТВЕ - метанол) с получением 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (3,80 г, 8,72 ммоль, выход 59,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 436,15; найдено 436,2.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1170]** Добавляли карбонат цезия (2,43 г, 7,46 ммоль) с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (1,04 г, 4,47 ммоль, 645 мкл) в атмосфере аргона к раствору 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (1,30 г, 2,98 ммоль) в ACN (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 96 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: от 9:1 EtOAc:гексан до 100% EtOAc), затем повторно очищали ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 0-55% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (100 мг, 193 мкмоль, выход 6,47%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 518,16; найдено 518,0.

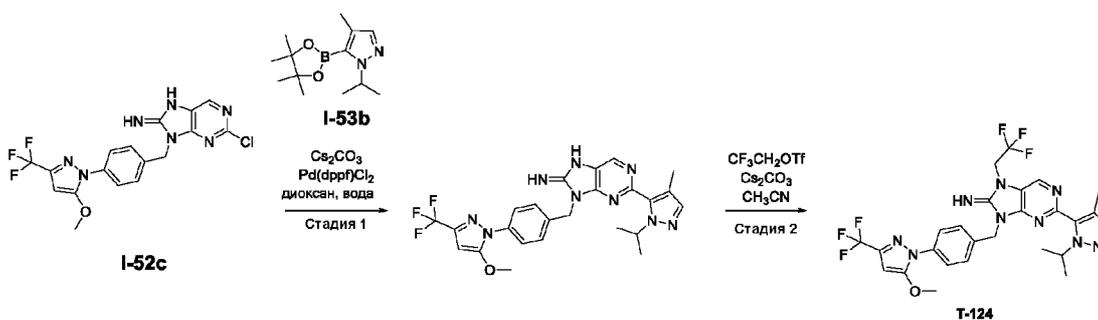
*Стадия 7: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

[1171] 2-Хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (40,0 мг, 77,2 мкмоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (30,0 мг, 155 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (41,0 мг, 193 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (9,0 мл) и воды (1,0 мл). RuPhos Pd G4 (6,57 мг, 7,72 мкмоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали МТВЕ (4 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин., 0-55% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>4</sub>OH, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (10,0 мг, 15,8 мкмоль, выход 20,5%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,85 (м, 2H), 0,97 – 1,02 (м, 2H), 1,38 (д, 6H), 1,66 – 1,72 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,37 – 4,46 (м, 1H), 4,78 – 5,04 (м, 2H), 5,09 – 5,27 (м, 2H), 7,08 – 7,14 (м, 1H), 7,48 – 7,55 (м, 4H), 8,16 (с, 1H), 8,32 – 8,38 (м, 1H), 8,64 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 632,27; найдено 633,0.

### Пример T-124



Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина описан с помощью промежуточного соединения 52.

*Стадия 1: Синтез 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

[1172] Синтез исходного 1-изопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (I-53b) описан с помощью промежуточного соединения 53.

[1173] 2-Хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имин (200 мг, 472 мкмоль), 1-изопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)пиразол (200 мг, 802 мкмоль), карбонат цезия (461 мг, 1,42 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (38,0 мг, 47,2 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (15 мл) и воды (3 мл) в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2 × 10 мл), фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 20-45% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>4</sub>OH, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (35,0 мг, 68,4 мкмоль, выход 14,50%) в виде коричневой смолы, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 512,24; найдено 512,2.

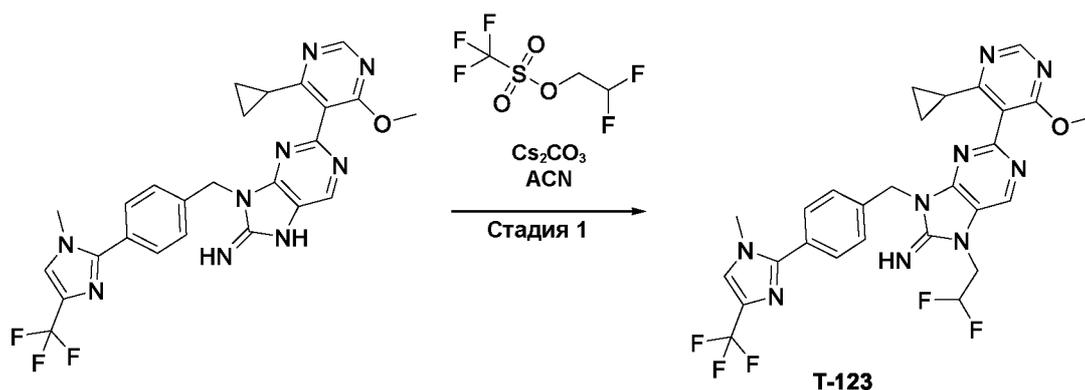
*Стадия 2: Синтез 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1174]** Карбонат цезия (55,0 мг, 171 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (35,0 мг, 68,4 мкмоль) в ACN (6 мл) при 70 °С. Смесь перемешивали в течение 5 мин затем к реакционной смеси добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (31,0 мг, 137 мкмоль, 19,7 мкл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 20-45% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропил-4-метил-пиразол-3-ил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (4,70 мг, 7,92 мкмоль, выход 11,6%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 – 1,30 (м, 6H), 2,10 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,78 – 5,02 (м, 2H), 5,09 – 5,26 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 7,08 – 7,14 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,43 – 4,52 (м, 2H), 7,57 – 7,62 (м, 2H), 8,29 – 8,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 594,25; найдено 594,0.

### **Пример T-123**



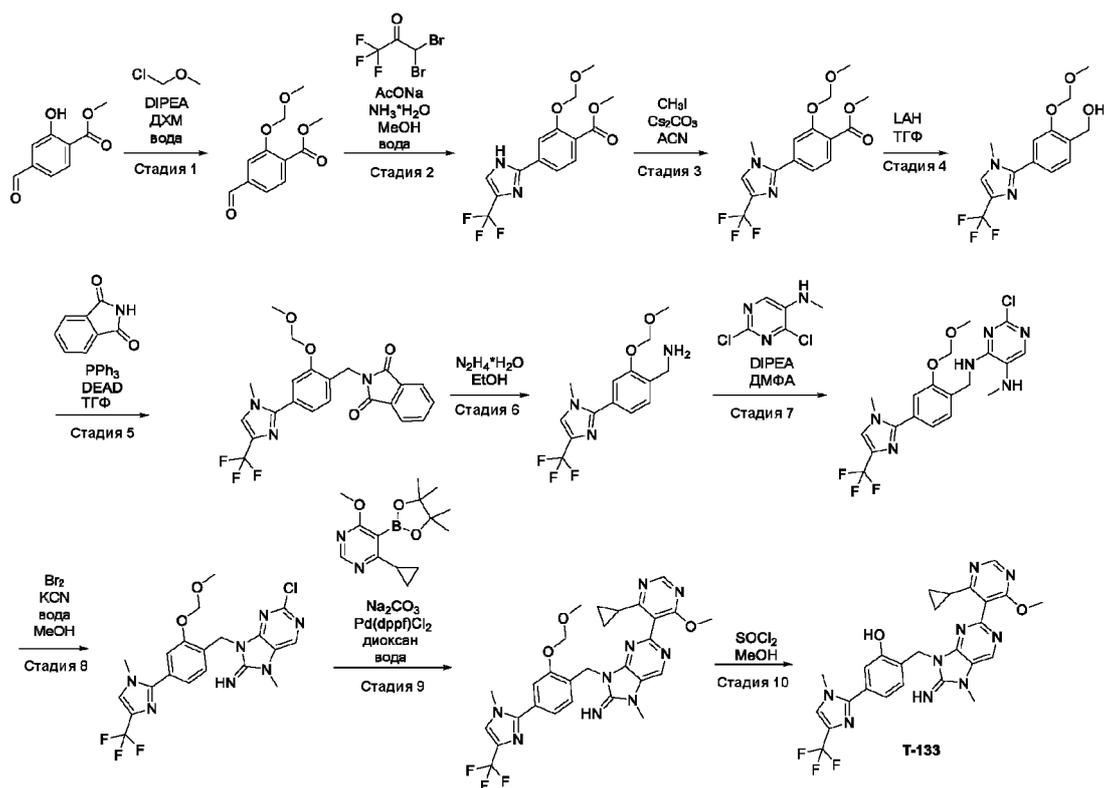
*Стадия 1: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2,2-дифторэтил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина*

**[1175]** 2,2-Дифторэтилтрифторметансульфонат (63,2 мг, 295 мкмоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (140 мг, 269 мкмоль) и карбоната цезия (105 мг, 322 мкмоль) в АСN (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 10-60% воды - АСN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2,2-дифторэтил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (20,5 мг, 35,0 мкмоль, выход 13,0%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,84 (м, 2H), 0,97 – 1,01 (м, 2H), 1,65 – 1,70 (м, 1H), 3,73(с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,31 – 4,50 (м, 2H), 5,07 – 5,24 (м, 2H), 6,26 – 6,50 (м, 1H, CHF<sub>2</sub>), 6,87 – 6,93 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,61 – 7,68 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,22 – 8,33 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 586,24; найдено 586,0.

### Пример T-133



*Стадия 1: Синтез метил-4-формил-2-(метоксиметокси)бензоата*

**[1176]** DIPEA (9,30 г, 71,9 ммоль, 12,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-формил-2-гидроксibenзоата (9,60 г, 53,3 ммоль) в ДХМ (200 мл). Хлор(метокси)метан (5,36 г, 66,6 ммоль) добавляли по каплям к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-формил-2-(метоксиметокси)бензоата (12,0 г, 53,3 ммоль, 100% выход) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,49 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 5,29 (с, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 9,98 (с, 1H).

*Стадия 2: Синтез метил-2-(метоксиметокси)-4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата*

**[1177]** Ацетат натрия (1,11 г, 13,5 ммоль) добавляли к смеси 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (3,61 г, 13,4 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Раствор метил 4-формил-2-(метоксиметокси)бензоата (3,00 г, 13,4 ммоль) и водного раствора гидроксида аммония (12 мл, 25% масс.) в метаноле (60 мл) и добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем при 100 °С в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем твердые вещества фильтровали и сушили на воздухе с получением метил-2-(метоксиметокси)-4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата (2,40 г, 7,27 ммоль, выход 54,3%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 331,10; найдено 331,2

*Стадия 3: Синтез метил-2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата*

**[1178]** Карбонат цезия (4,74 г, 14,5 ммоль) и раствор иодметана (1,13 г, 7,99 ммоль, 498 мкл) в ACN (1,0 мл) последовательно добавляли в атмосфере аргона к раствору метил-2-(метоксиметокси)-4-[5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензоата (2,40 г, 7,27 ммоль) в ACN (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата (2,50 г, 7,26 ммоль, выход 99,9%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 5,33 (с, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,00 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 345,12; найдено 345,2.

*Стадия 4: Синтез (2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанола*

**[1179]** Раствор метил-2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата (5,00 г, 14,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям к интенсивно перемешиваемой суспензии ЛАГ (1,10 г, 29,1 ммоль) в ТГФ (160 мл) при -20 °С. Реакционную смесь перемешивали при -20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1,1 мл) в ТГФ (4,0 мл) по каплям с последующим добавлением водного раствора NaOH (1,0 мл, 15% масс.) и воде (3,0 мл). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанола (5,00 г, неочищенный) в виде

желтой смолы, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 317,13; найдено 317,2.

*Стадия 5: Синтез 2-(2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)изоиндолин-1,3-диона*

**[1180]** Трифенилфосфин (5,39 г, 20,6 ммоль), фталимид (3,02 г, 20,6 ммоль) и диэтилазидикарбоксилат (3,58 г, 20,6 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору [2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанола (5,00 г, неочищенный) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент гексан – этилацетат) с получением 2-(2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)изоиндолин-1,3-диона (2,50 г, 5,61 ммоль, выход 38,7% из метил-2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,40 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,84 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 7,22 – 7,29 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,81 – 7,95 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 446,15; найдено 446,2.

*Стадия 6: Синтез (2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамина*

**[1181]** Водный раствор гидразин-гидрата (10,1 ммоль, 1,23 мл, 35% масс.) добавляли к раствору 2-[[2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]изоиндолин-1,3-диона (3,00 г, 6,74 ммоль) в EtOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент МТВЕ – метанол) с получением (2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамина (1,40 г, 4,44 ммоль, выход 65,9%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 316,15; найдено 316,0.

*Стадия 7: Синтез 2-хлор-N4-(2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамина*

**[1182]** DIPEA (1,16 г, 9,01 ммоль, 1,57 мл) и 2,4-дихлор-N-метил-пиримидин-5-амин (802

мг, 4,50 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору [2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (1,42 г, 4,50 ммоль) в ДМФА (20 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-(2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамина (1,55 г, 3,39 ммоль, выход 75,3%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 457,16; найдено 457,2.

*Стадия 8: Синтез 2-хлор-9-(2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1183]** Раствор цианида калия (273 мг, 4,19 ммоль) в воде (4,0 мл) добавляли к перемешиваемому раствору Br<sub>2</sub> (670 мг, 4,19 ммоль) в воде (1,0 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N5-метил-пиримидин-4,5-диамина (500 мг, 1,09 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли к смеси при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-(2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина (900 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 482,15; найдено 482,2.

*Стадия 9: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имина*

**[1184]** 4-Циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (86,0 мг, 311 мкмоль) и карбонат натрия (99,0 мг, 934 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-9-[[2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имина (150 мг, 311 мкмоль) в дегазированной смеси воды (6 мл) и диоксана (18 мл) в атмосфере аргона. Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (12,7 мг, 15,6 мкмоль) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл). SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли к полученному раствору. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имина (200 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 596,26; найдено 596,2.

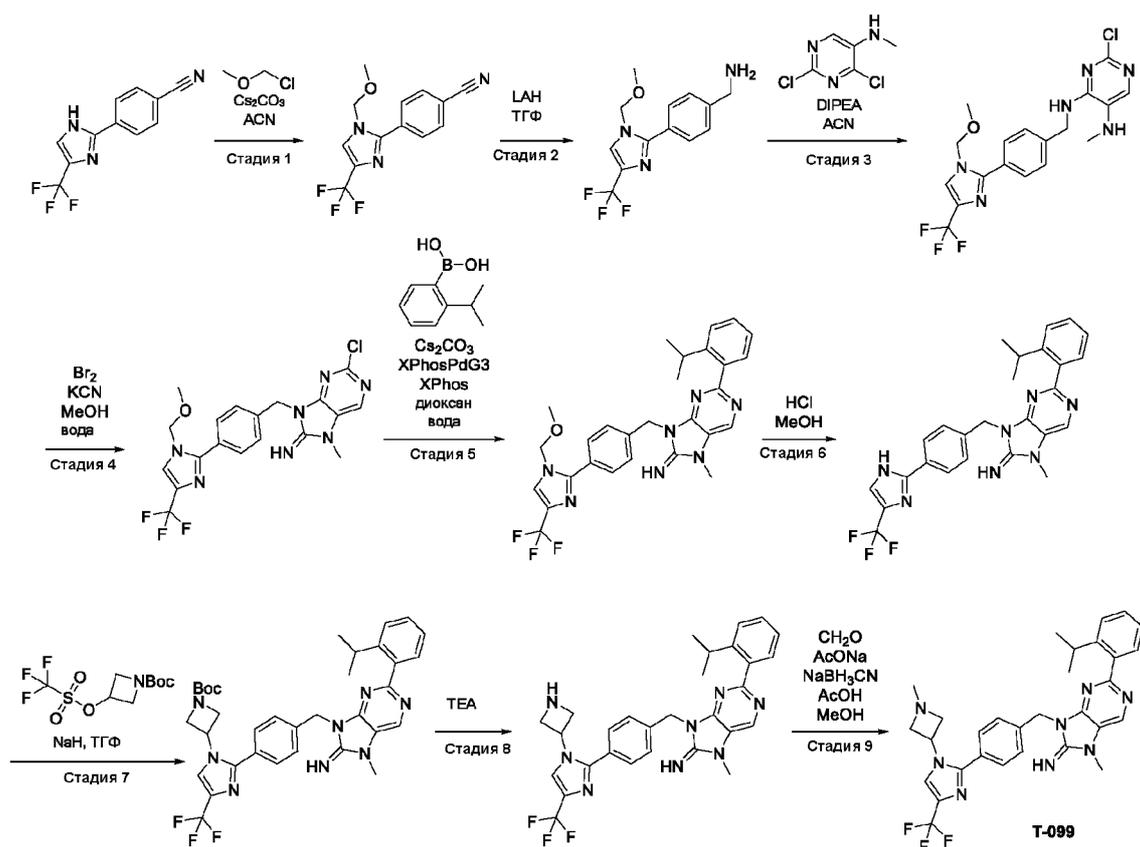
*Стадия 10: Синтез 2-[[2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-8-имино-7-метил-пурин-9-ил]метил]-5-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенола*

**[1185]** Тионилхлорид (150 мг, 1,26 ммоль, 92 мкл) добавляли по каплям к раствору 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имина (150 мг, 252 мкмоль) в MeOH (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Тионилхлорид (150 мг, 1,26 ммоль, 92 мкл) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин., 10-10-65% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (0-1-6 мин., 5-5-40% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC Triart C18 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением 2-[[2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-8-имино-7-метил-пурин-9-ил]метил]-5-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенола (4,90 мг, 8,88 мкмоль, выход 6,53% из 2-хлор-N4-[[2-(метоксиметокси)-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N5-метил-пиримидин-4,5-диамина) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81 – 0,87 (м, 2H), 1,01 – 1,05 (м, 2H), 1,67 – 1,74 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 5,03 (с, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,24 (шир., 1H), 7,52 (шир., 1H), 7,88 (с, 1H), 8,32 – 8,40 (м, 1H), 8,64 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 552,23; найдено 552,2.

### Пример T-099



*Стадия 1: Синтез 4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрила*

**[1186]** Карбонат цезия (19,2 г, 59,0 ммоль) и раствор хлорметилметилового эфира (2,61 г, 32,5 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли в атмосфере аргона к раствору 4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрила (7,00 г, 29,5 ммоль) в ACN (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензонитрила (8,00 г, 28,5 ммоль, выход 96,4%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[M+H]^+$   $m/z$ : рассчит. 282,10; найдено 282,2.

*Стадия 2: Синтез (4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамина*

**[1187]** Раствор 4-[1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (8,00 г, 28,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям к интенсивно перемешиваемому раствору ЛАГ (2,38 г, 62,6 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (2,4 мл) в ТГФ (9,0 мл) по каплям с последующим добавлением водного раствора NaOH (2,4 мл, 15% масс.) и воде (6,0 мл). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамина (8,00 г, 28,0 ммоль, выход 98,6%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,40 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 7,40 – 7,49 (м, 3H), 7,73 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 286,14; найдено 286,2.

*Стадия 3: Синтез 2-хлор-N4-(4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамина*

**[1188]** DIPEA (2,72 г, 21,0 ммоль, 3,66 мл) и 2,4-дихлор-N-метил-пиримидин-5-амин (1,50 г, 8,41 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамина (2,00 г, 7,01 ммоль) в ACN (20 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиент хлороформ - ацетонитрил) с получением 2-хлор-N4-(4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-N5-метилпиримидин-4,5-диамина (2,78 г, 6,51 ммоль, выход 93,0%) в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 427,15; найдено 427,0.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-9-(4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1189]** Раствор цианида калия (2,33 г, 35,8 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли к перемешиваемому раствору Br<sub>2</sub> (5,20 г, 32,6 ммоль) в воде (500 мкл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[4-[1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N5-метил-пиримидин-4,5-диамина (2,78 г, 6,51 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли к смеси при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeOH (20 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-(4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина (3,00 г, 5,63 ммоль, выход 86,5%, HBr) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без

дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,31 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,53 (с, 2H), 7,53 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 8,97 (с, 1H), 9,97 (шир., 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 452,14; найдено 452,0.

*Стадия 5: Синтез 2-(2-изопропилфенил)-9-(4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1190]** 2-Хлор-9-[[4-[1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имин (1,72 г, 3,23 ммоль, НВг), (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (1,56 г, 9,52 ммоль), XPhosPdG3 (242 мг, 286 мкмоль) и карбонат цезия (4,34 г, 13,3 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (50 мл) и воды (10 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. SiliaMetS® димеркаптотриазин (200 мг) добавляли к фильтрату. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент хлороформ - ацетонитрил) с получением 2-(2-изопропилфенил)-9-(4-(1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина (900 мг, 1,68 ммоль, выход 44,1%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 536,28; найдено 536,2.

*Стадия 6: Синтез 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1191]** Водный раствор хлористого водорода (1,82 г, 14,9 ммоль, 10 M) добавляли к раствору 2-(2-изопропилфенил)-9-[[4-[1-(метоксиметил)-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-метил-пурин-8-имина (1,60 г, 2,99 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент МТВЕ - метанол) с получением 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имина (600 мг, 1,22 ммоль, выход 40,9%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 492,25; найдено 492,2.

*Стадия 7: Синтез трет-бутил-3-(2-(4-((8-имино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7H-пурин-9(8H)-ил)метил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

**[1192]** Гидрид натрия (19,5 мг, 488 мкмоль, 60% в минеральном масле) и раствор трет-

бутил-3-(трифторметилсульфонилокси)азетидин-1-карбоксилата (186 мг, 610 мкмоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли в атмосфере аргона к раствору 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-[[4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (200 мг, 407 мкмоль) в ТГФ (5,0 мл) последовательно. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали МТВЕ (15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 30-80% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-3-(2-(4-((8-имино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7H-пурин-9(8H)-ил)метил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (130 мг, 201 мкмоль, выход 49,4%) в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 647,36; найдено 647,2.

*Стадия 8: Синтез 9-(4-(1-(азетидин-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1193]** Раствор трет-бутил-3-[2-[4-[[8-имино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-пурин-9-ил]метил]фенил]-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (130 мг, 201 мкмоль) в ТФУ (1,00 г, 8,77 ммоль, 676 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 9-(4-(1-(азетидин-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7H-пурин-8(9H)-имина (130 мг, неочищенный, ТФУ) в виде светло-желтой смолы, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 547,30; найдено 547,2.

*Стадия 9: Синтез 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

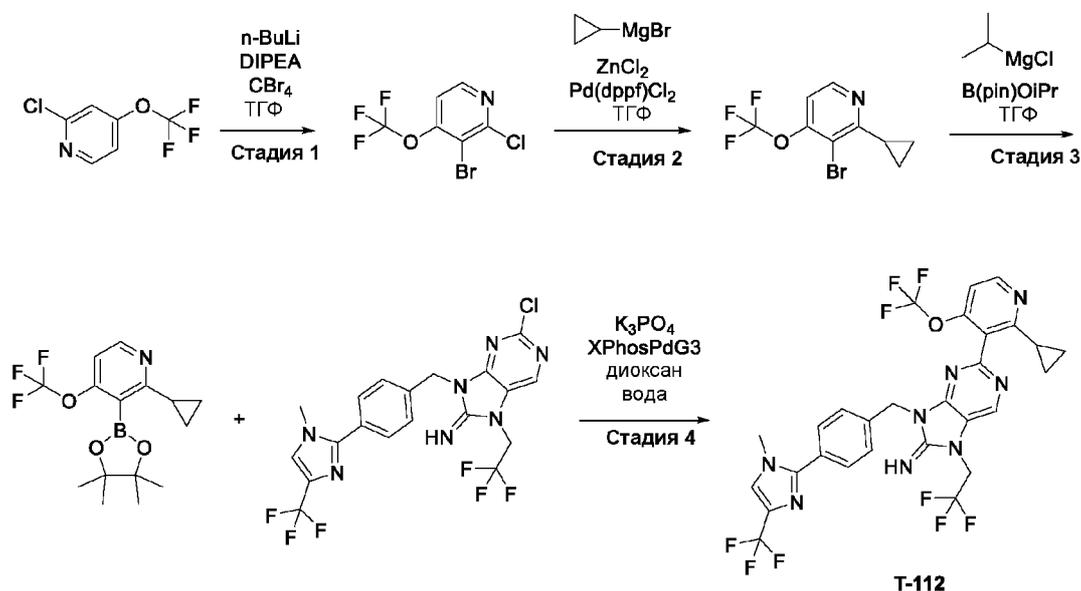
**[1194]** Ацетат натрия (16,1 мг, 197 мкмоль), формальдегид (590 мкмоль, 44,4 мкл, 37% масс.) и цианоборогидрид натрия (49,5 мг, 787 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(2-(4-((8-имино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-7H-пурин-9(8H)-ил)метил)фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ия 2,2,2-трифторацетата (130 мг, неочищенный, ТФУ) в MeOH (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,0 мл, 10% масс.) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 35-85% воды – MeOH, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-изопропилфенил)-7-метил-9-(4-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имида (16,0 мг, 28,5 мкмоль, выход 14,8% из трет-бутил-3-[2-[4-[[8-имино-2-(2-изопропилфенил)-7-метил-пурин-9-ил]метил]фенил]-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата) в виде желтой смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (д, 6H), 2,25 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,39 – 3,46 (м, 1H), 3,57 (т, 2H), 4,78 – 4,85 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,33 – 7,42 (м, 2H), 7,44 – 7,53 (м, 5H), 8,24 (с, 1H), 8,27 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 561,32; найдено 562,2.

### Пример T-112



#### *Стадия 1: Синтез 3-бром-2-хлор-4-(трифторметокси)пиридина*

**[1195]** н-Бутиллитий (53,2 ммоль, 21,3 мл, 2,5М в гексане) добавляли по каплям к раствору диизопропиламина (5,38 г, 53,2 ммоль, 7,49 мл) при -70 °С в ТГФ (70 мл). Раствор 2-хлор-4-(трифторметокси)пиридина (7,00 г, 35,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям к полученной смеси. Реакционную смесь перемешивали при -70 °С в течение 30 мин. Раствор тетрабромида углерода (17,6 г, 53,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, гасили добавлением по каплям водного раствора бисульфата натрия (50 мл, 5% масс.) и экстрагировали МТВЕ (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дистиллировали (Т. кип. = 35 °С при 0,3 мбар) с получением 3-бром-2-хлор-4-(трифторметокси)пиридина (7,00 г, 25,3 ммоль, выход 71,5%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях

без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,16 (д, 1H), 8,34 (д, 1H).

ГХМС:  $[\text{M}]^+$  m/z: расчит. 276,89, 274,90; найдено 277, 275.

*Стадия 2: Синтез 3-бром-2-циклопропил-4-(трифторметокси)пиридина*

**[1196]** Циклопропилмагнийбромид (1,74 ммоль, 0,5М в ТГФ, 3,5 мл) и хлорид цинка (237 мг, 1,74 ммоль) смешивали в ТГФ (1 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. 3-Бром-2-хлор-4-(трифторметокси)пиридин (300 мг, 1,09 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (88,3 мг, 109 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением водного раствора  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $\approx$  700 мкл, 25% масс.) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-2-циклопропил-4-(трифторметокси)пиридина (220 мг, 780 мкмоль, выход 71,9%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 – 1,13 (м, 4H), 2,59 – 2,65 (м, 1H), 6,97 (д, 1H), 8,32 (д, 1H).

*Стадия 3: Синтез 2-циклопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)пиридина*

**[1197]** Раствор 3-бром-2-циклопропил-4-(трифторметокси)пиридина (100 мг, 355 мкмоль) в ТГФ (850 мкл) добавляли к изопропилмагнийхлорида (2,64 ммоль, 2,2 мл, 1,2М в ТГФ) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали до -80 °С. 2-Изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (92,4 мг, 496 мкмоль) добавляли к смеси при -80 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мкл), разбавляли МТВЕ (15 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат промывали водным раствором карбоната калия (20 мл, 15%), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-циклопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)пиридина (100 мг, 304 мкмоль, выход 85,7%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ГХМС:  $[\text{M}]^+$  m/z: расчит. 329,14; найдено 329.

*Стадия 4: Синтез 2-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)-3-тиридил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

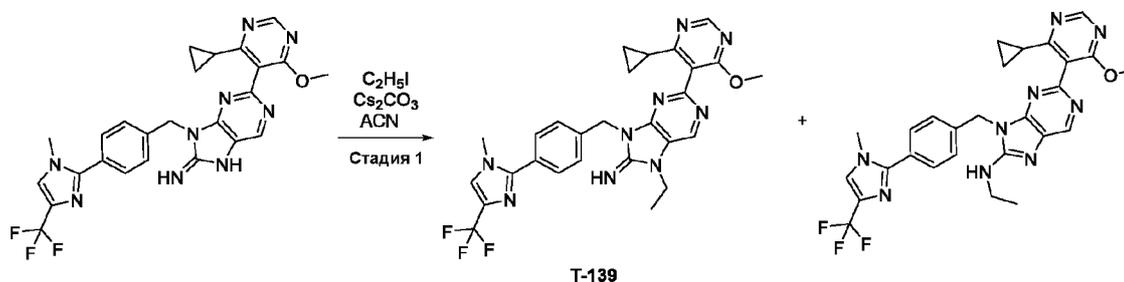
**[1198]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-

трифторэтил)пурин-8-имин (70,0 мг, 143 мкмоль), 2-циклопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)пиридин (94,1 мг, 286 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (60,7 мг, 286 мкмоль) и XPhosPdG3 (12,1 мг, 14,3 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (4,0 мл) и воды (0,4 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли в атмосфере аргона к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли МТВЕ (5,0 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 30-80% ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-циклопропил-4-(трифторметокси)-3-пиридил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (2,00 мг, 3,05 мкмоль, выход 2,13%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,77 – 0,83 (м, 2H), 0,95 – 0,99 (м, 2H), 1,72 – 1,80 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 4,80 – 5,06 (м, 2H), 5,09 – 5,27 (м, 2H), 7,10 – 7,19 (м, 1H), 7,25 – 7,29 (м, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,62 – 7,68 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,36 – 8,43 (м, 1H), 8,56 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: расчит. 657,21; найдено 657,2.

### Пример T-139



*Стадия 1: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-этил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина*

**[1199]** Иодэтан (65,8 мг, 422 мкмоль, 34 мкл) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (200 мг, 384 мкмоль) и карбоната цезия (187 мг, 575 мкмоль) в ACN (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (5,0 мл) и соевым раствором (5,0 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 26% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge 100 × 19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 40-90% воды –

MeOH, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge 100 × 19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (0,5-6,5 мин, 15-30% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-этил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (7,00 мг, 12,7 мкмоль, выход 3,32%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком и 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-*N*-этил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин (8 мг, 14,56 мкмоль, выход 3,80%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

**[1200]** 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-этил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин:

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,78 – 0,84 (м, 2H), 0,96 – 1,01 (м, 2H), 1,22 (т, 3H), 1,66 – 1,72 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,92 (к, 2H), 5,13 (шир., 2H), 7,47 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,61 (с, 1H).

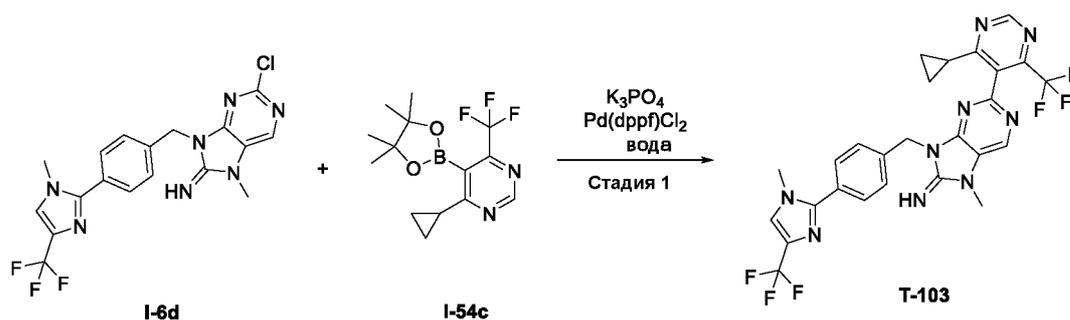
ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 550,26; найдено 550,2.

**[1201]** 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-*N*-этил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-амин:

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,75 – 0,80 (м, 2H), 0,95 – 0,99 (м, 2H), 1,20 (т, 3H), 1,59 – 1,65 (м, 1H), 3,43 – 3,50 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 5,36 (с, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,61 – 7,68 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,61 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 550,26; найдено 550,2.

### Пример T-103



*Стадия 1: Синтез 2-(4-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1202]** Синтез исходного 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидина (I-54c) описан в промежуточном соединении 54.

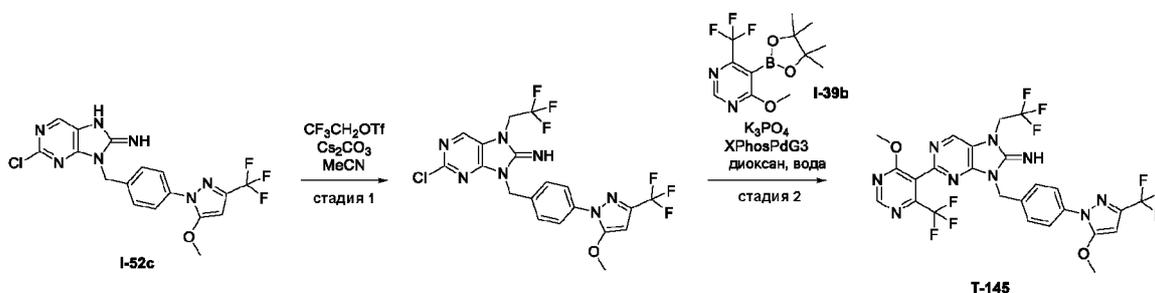
**[1203]** (4-Циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-

(трифторметил)пиримидин (200 мг, 637 мкмоль), 2-хлор-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имин (60,0 мг, 142 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (50,0 мг, 61,2 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (406 мг, 1,91 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (5 мл) и вода (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 98 °С в течение 20 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли к фильтрату. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 20-70% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC Triart C18 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-7-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пурин-8(9H)-имина (4,2 мг, 7,32 мкмоль, выход 1,15%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,98 – 1,03 (м, 2H), 1,11 – 1,16 (м, 2H), 1,77 – 1,82 (м, 1H), 3,37 – 3,44 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,08 – 5,25 (м, 2H), 6,66 – 6,79 (м, 1H), 7,42 – 7,48 (м, 2H), 7,61 – 7,67 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,25 – 8,34 (м, 1H), 9,23 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 574,22; найдено 574,2.

### Пример T-145



Синтез 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидина (I-39b) описан с помощью промежуточного соединения 39.

Стадия 1: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина

[1204] Синтез исходного 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (I-52c) описан в промежуточном соединении 52.

[1205] К смеси 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (1,00 г, 2,36 ммоль) и карбоната цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) в ACN (30 мл) одной порцией добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (603 мг, 2,60 ммоль).

Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc (60 мл) и водой (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 10-50% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (80,0 мг, 158 мкмоль, выход 6,70%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 506,11; найдено 506,0.

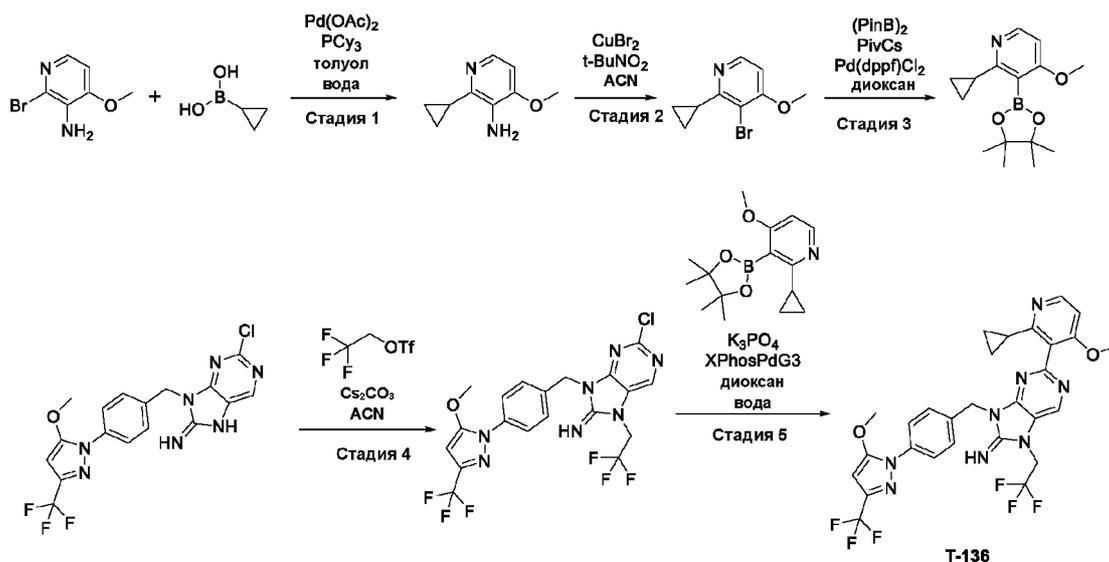
*Стадия 2: Синтез 9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-2-[4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1206]** 2-Хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (80,0 мг, 158 мкмоль), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидин (96,2 мг, 316 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (101 мг, 475 мкмоль) и XPhos Pd G3 (10,0 мг, 15,8 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (4 мл) и воды (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). К полученному органическому раствору добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (20 мг), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 40-55% воды – метанол, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-2-[4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (12,0 мг, 18,5 мкмоль, выход 11,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,94 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,76 – 5,02 (м, 2H), 5,04 – 5,21 (м, 2H), 6,44 (с, 1H) 7,14 – 7,21 (м, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,53 – 7,59 (м, 2H), 8,30 – 8,36 (м, 1H), 9,06 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 648,17; найдено 648,0.

### Пример T-136



*Стадия 1: Синтез 2-циклопропил-4-метокси-тиридин-3-амина*

**[1207]** 2-Бром-4-метокси-пиридин-3-амин (4,00 г, 19,7 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (5,42 г, 63,0 ммоль), трициклогексилфосфин (553 мг, 1,97 ммоль) и трехосновный фосфат калия (12,6 г, 59,1 ммоль) смешивали в дегазированной смеси толуола (50 мл) и воды (10 мл). Ацетат палладия(II) (332 мг, 1,48 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (4 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: МТВЕ - ACN) с получением 2-циклопропил-4-метокси-пиридин-3-амина (2,23 г, 13,6 ммоль, выход 68,9%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,77 – 0,85 (м, 4H), 2,04 – 2,12 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,62 (с, 2H), 6,66 (д, 1H), 7,62 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 165,12; найдено 165,4.

*Стадия 2: Синтез 3-бром-2-циклопропил-4-метокси-тиридина*

**[1208]** 2-Циклопропил-4-метокси-пиридин-3-амин (1,20 г, 7,31 ммоль), бромид меди(II) (3,26 г, 14,6 ммоль) и трет-бутилнитрит (1,21 г, 11,7 ммоль, 1,39 мл) смешивали в ACN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли

колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан – EtOAc 9/1) с получением 3-бром-2-циклопропил-4-метокси-пиридина (850 мг, 3,73 ммоль, выход 51,0%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 – 1,08 (м, 4H), 2,52 – 2,60 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 6,57 (д, 1H), 8,20 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 228,00, 230,00; найдено 228,2, 230,2.

*Стадия 3: Синтез 2-циклопропил-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина*

**[1209]** 3-Бром-2-циклопропил-4-метокси-пиридин (200 мг, 877 мкмоль), пивалат цезия (410 мг, 1,75 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (334 мг, 1,32 ммоль) смешивали в дегазированном диоксане (5,0 мл). Полученную смесь дегазировали трижды. Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (71,6 мг, 87,7 мкмоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 30-55% ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-циклопропил-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (40,0 мг, 145 мкмоль, выход 16,6%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 276,21; найдено 276,2.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1210]** Карбонат цезия (354 мг, 1,09 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (200 мг, 472 мкмоль) в ACN (12 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (142 мг, 614 мкмоль, 88,4 мкл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 2-10 мин, 46-65% ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (25,0 мг, 49,4 мкмоль, выход 10,5%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 506,11; найдено 506,0.

*Стадия 5: Синтез 2-(2-циклопропил-4-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[5-метокси-3-*

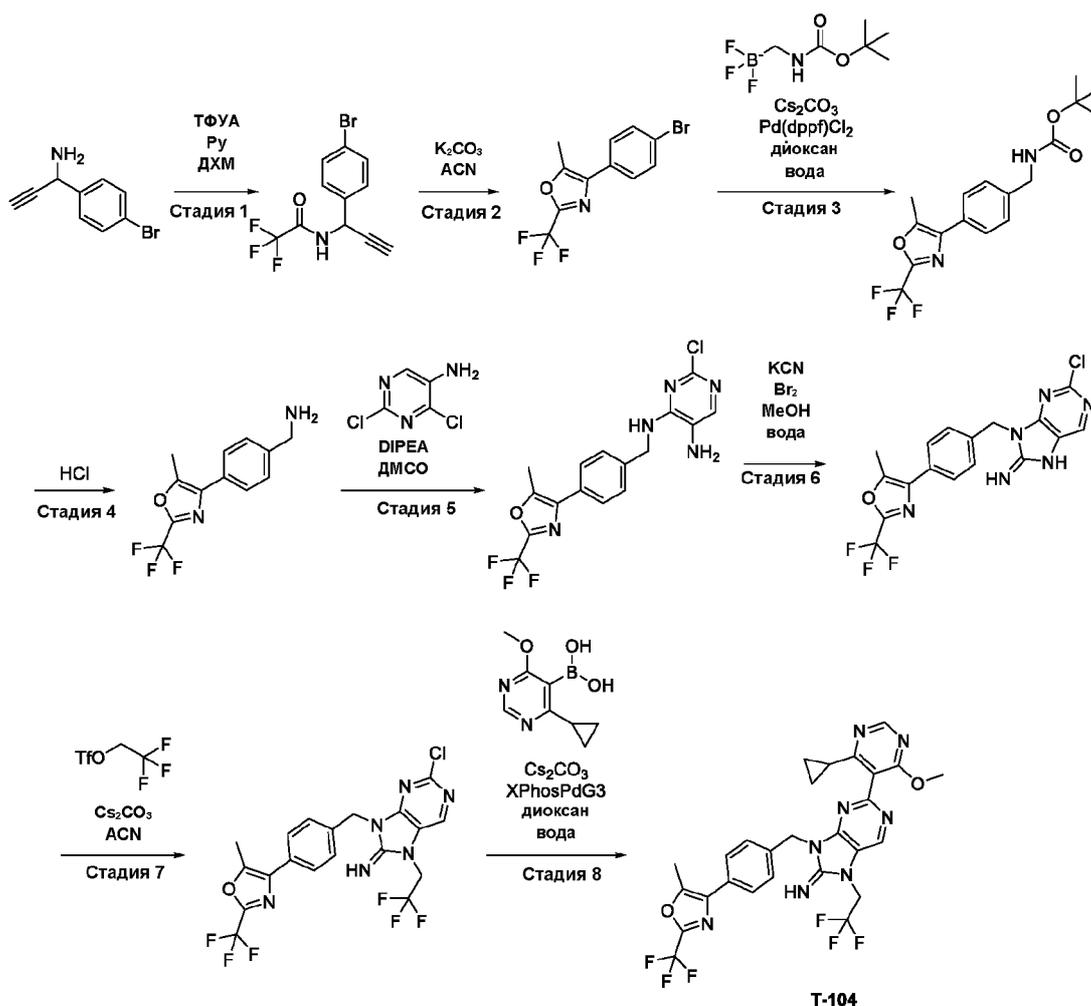
*(трифторметил)пирозол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1211]** 2-Хлор-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пирозол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (25,0 мг, 49,4 мкмоль), 2-циклопропил-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (27,2 мг, 98,9 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (21,0 мг, 98,9 мкмоль) и XPhos Pd G3 (4,18 мг, 4,94 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (2,0 мл) и воды (0,2 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли МТВЕ (5,0 мл) и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин., 35-50% АСН, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-циклопропил-4-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[5-метокси-3-(трифторметил)пирозол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (14,0 мг, 22,6 мкмоль, выход 45,8%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,64 – 0,70 (м, 2H), 0,86 – 0,91 (м, 2H), 1,44 – 1,51 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,76 – 5,03 (м, 2H), 5,06 – 5,24 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 6,91 (д, 2H), 7,00 – 7,09 (м, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,54 – 7,61 (м, 2H), 8,29 – 8,36 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 619,23; найдено 619,2.

#### **Пример T-104**



*Стадия 1: Синтез N-[1-(4-бромфенил)проп-2-инил]-2,2,2-трифтор-ацетамида*

**[1212]** Пиридин (225 мг, 2,85 ммоль, 230 мкл) и трифторуксусный ангидрид (299 мг, 1,42 ммоль, 201 мкл) добавляли в атмосфере аргона к раствору 1-(4-бромфенил)проп-2-ин-1-амина (319 мг, 1,29 ммоль, HCl) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением N-[1-(4-бромфенил)проп-2-инил]-2,2,2-трифтор-ацетамида (293 мг, 957 мкмоль, выход 74,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,61 (с, 1H), 5,92 (д, 1H), 6,68 (шир., 1H), 7,39 (д, 2H), 7,53 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 305,99; найдено 307,0.

*Стадия 2: Синтез 4-(4-бромфенил)-5-метил-2-(трифторметил)оксазола*

**[1213]** Карбонат калия (316 мг, 2,29 ммоль) добавляли к раствору N-[1-(4-бромфенил)проп-2-инил]-2,2,2-трифтор-ацетамида (70,0 мг, 229 мкмоль) в ACN (3,0 мл). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(4-бромфенил)-5-метил-2-(трифторметил)оксазола (51,0 мг, 167 мкмоль, выход 72,9%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,61 (с, 3H), 7,54 (д, 2H), 7,59 (д, 2H).

*Стадия 3: Синтез трет-бутил-N-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]карбамата*

**[1214]** (трет-Бутоксикарбониламино)метил-трифтор-боранид калия (1,92 г, 8,09 ммоль), карбонат цезия (5,27 г, 16,2 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (220 мг, 270 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору 4-(4-бромфенил)-5-метил-2-(трифторметил)оксазола (1,65 г, 5,39 ммоль) в дегазированной смеси диоксана (40 мл) и воды (10 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]карбамата (1,86 г, 5,22 ммоль, выход 96,8%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M-tBu+H}]^+$  m/z: рассчит. 301,08; найдено 301,2.

*Стадия 4: Синтез [4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метанамина*

**[1215]** Хлористый водород (10 мл, 4 М в диоксане) добавляли к раствору трет-бутил-N-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]карбамата (1,86 г, 5,22 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл). Образовавшийся твердый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили с воздухом с получением [4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метанамина (1,17 г, 4,00 ммоль, выход 76,6%, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,64 (с, 3H), 4,06 (с, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,74 (д, 2H), 8,47 (шир., 2H).

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-*

*ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1216]** [4-[5-Метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метанамин (1,17 г, 4,00 ммоль, HCl), 2,4-дихлорпиримидин-5-амин (983 мг, 6,00 ммоль) и DIPEA (1,29 г, 9,99 ммоль, 1,74 мл) смешивали в ДМСО (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали солевым раствором (60 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,53 г, 3,99 ммоль, выход 99,8%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 384,10; найдено 384,0.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1217]** Раствор цианида калия (3,05 г, 46,9 ммоль) в воде (6,0 мл) добавляли к перемешиваемому раствору молекулярного брома (7,50 г, 46,9 ммоль) в MeOH (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К смеси добавляли раствор 2-хлор-N4-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,80 г, 4,69 ммоль) в MeOH (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали водным раствором карбонат калия (50 мл, 10%). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: хлороформ - ацетонитрил) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (530 мг, 1,30 ммоль, выход 27,6%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,61 (с, 3H), 5,32 (с, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,50 (с, 2H), 7,69 (д, 2H), 8,30 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 409,08; найдено 409,0.

*Стадия 7: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1218]** 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (213 мг, 917 мкмоль, 132 мкл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 2-хлор-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (250 мг, 612 мкмоль) и карбоната цезия (399 мг, 1,22 ммоль) в ACN (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 30-90% воды + FA (0,1% об.) - ACN+FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (25,0 мг, 50,9 мкмоль, выход 8,33%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 491,10; найдено 491,0.

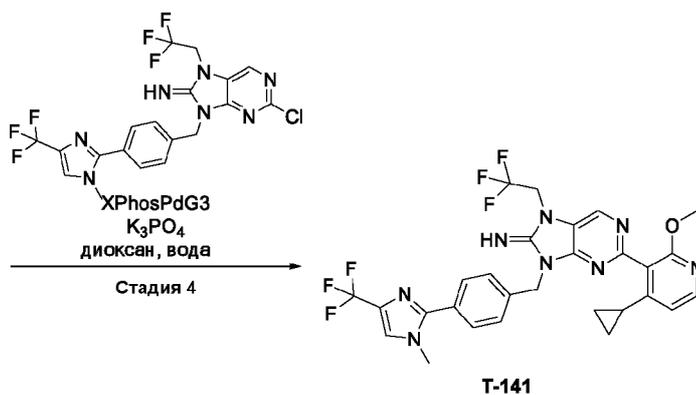
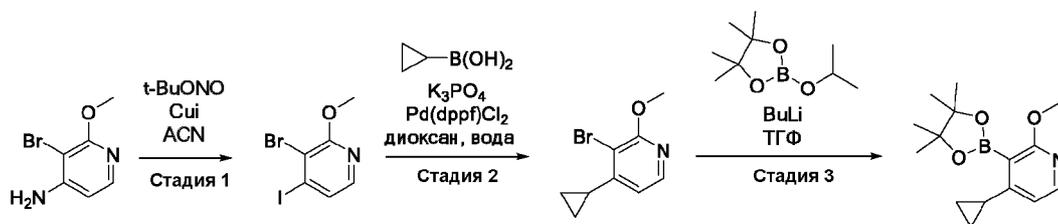
*Стадия 8: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1219]** (4-Циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (19,8 мг, 102 мкмоль), карбонат цезия (49,8 мг, 153 мкмоль) и XPhosPdG3 (2,16 мг, 2,55 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору 2-хлор-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (25,0 мг, 50,9 мкмоль) в дегазированной смеси диоксана (2,0 мл) и воды (500 мкл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 30-80% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC Triart C18 100×19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (13,8 мг, 22,8 мкмоль, 44,8%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80 – 0,84 (м, 2H), 0,99 – 1,03 (м, 2H), 1,67 – 1,71 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,78 – 5,04 (м, 2H), 5,07 – 5,24 (м, 2H), 7,04 – 7,12 (м, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,62 – 7,67 (м, 2H), 8,30 – 8,38 (м, 1H), 8,64 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 605,21; найдено 605,2.

### **Пример T-141**



#### Стадия 1: Синтез 3-бром-4-иод-2-метокси-тиридина

**[1220]** 3-Бром-2-метокси-пиридин-4-амин (2,90 г, 14,3 ммоль) и иодид меди(I) (4,08 г, 21,4 ммоль) смешивали в ACN (150 мл). К полученной смеси трет-бутилнитрит (1,91 г, 18,6 ммоль, 2,21 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором NH<sub>4</sub>OH (2 × 20 мл, 5% масс.), водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл, 5% масс.), водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл, 5% масс.) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-4-иод-2-метокси-пиридина (1,8 г, 5,73 ммоль, выход 40,15%) в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,88 (с, 3H), 7,51 (д, 1H), 7,83 (д, 1H).

ГХМС: [M]<sup>+</sup> m/z: расчит. 312,86; найдено 313

#### Стадия 2: Синтез 3-бром-4-циклопропил-2-метокси-тиридина

**[1221]** 3-Бром-4-иод-2-метокси-пиридин (1,30 г, 4,14 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (427 мг, 4,97 ммоль), трехосновный фосфат калия (2,64 г, 12,4 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (169 мг, 0,21 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана и воды (150 мл, 9:1) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч и добавляли дополнительное количество циклопропилбороновой кислоты (427 мг, 4,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при 100 °С в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой SiO<sub>2</sub>. Фильтрат разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: гексан - EtOAc) с получением 3-бром-4-циклопропил-2-метокси-пиридин (300 мг, 1,32 ммоль, выход 31,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,70 – 0,76 (м, 2H), 1,07 – 1,13 (м, 2H), 2,24 – 2,31 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 6,31 (д, 1H), 7,91 (д, 1H).

*Стадия 3: Синтез 4-циклопропил-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина*

**[1222]** Бутиллитий (1,25 ммоль, 500 мкл, 2,5М в гексане) добавляли по каплям к предварительно охлажденной до -78 °С смеси 3-бром-4-циклопропил-2-метокси-пиридина (212 мг, 837 мкмоль) и 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (234 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 5 °С и гасили водой (5,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (5,0 мл). Органический слой промывали соевым раствором (3,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-циклопропил-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (250 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 276,18; найдено 276,2.

*Стадия 4: Синтез 2-(4-циклопропил-2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

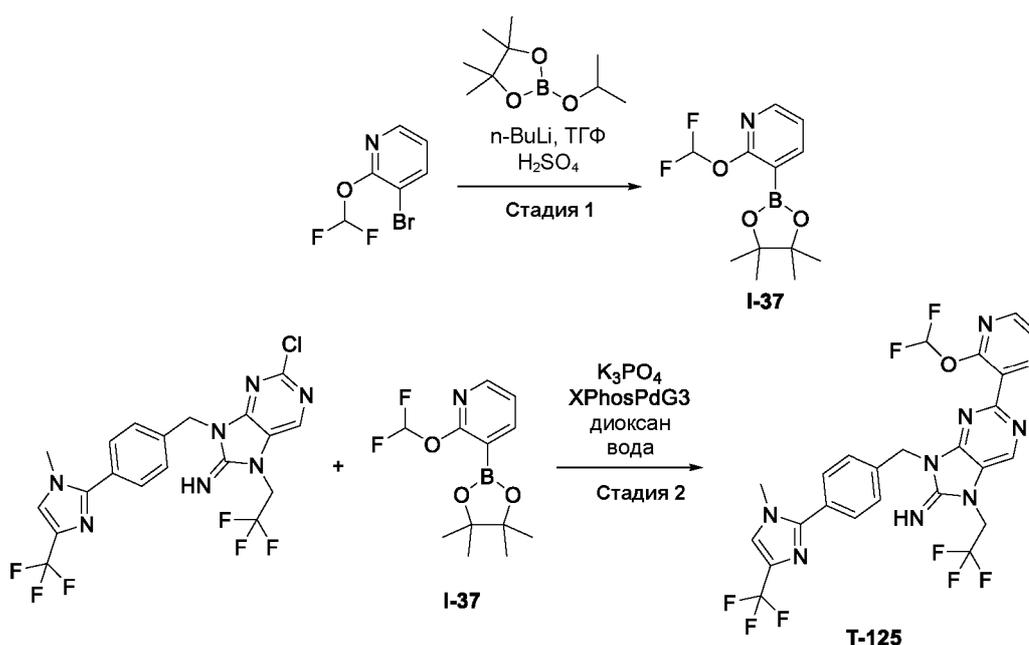
**[1223]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (70,9 мг, 145 мкмоль), 4-циклопропил-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (100 мг, неочищенный), безводный трехосновный фосфат калия (52,1 мг, 245 мкмоль) смешивали в дегазированном диоксане (9,0 мл) и воде (1,0 мл). XPhos Pd G3 (6,92 мг, 8,18 мкмоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 12 ч. 4-Циклопропил-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (100 мг, неочищенный) и XPhos Pd G3 (6,92 мг, 8,18 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к реакционной смеси, а смесь перемешивали при 95 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и

разбавляли водой (5,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 3,0 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. SiliaMetS® димеркаптотриазин (50,0 мг) добавляли к фильтрату, а полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 20-30% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (9,00 мг, 14,9 мкмоль, выход 18,3%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,65 – 0,70 (м, 2H), 0,75 – 0,80 (м, 2H), 1,41 – 1,48 (м, 1H), 3,70 – 3,75 (м, 6H), 4,76 – 5,02 (м, 2H), 5,06 – 5,25 (м, 2H), 6,48 (д, 1H), 6,97 – 7,07 (м, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,61 – 7,67 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,27 – 8,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 603,24; найдено 603,2.

### Пример T-125



*Стадия 1: Синтез 2-(дифторметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиридина*

**[1224]** Стадия 1 описана в промежуточном соединении 37.

*Стадия 2: Синтез 2-[2-(дифторметокси)-3-тиридил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

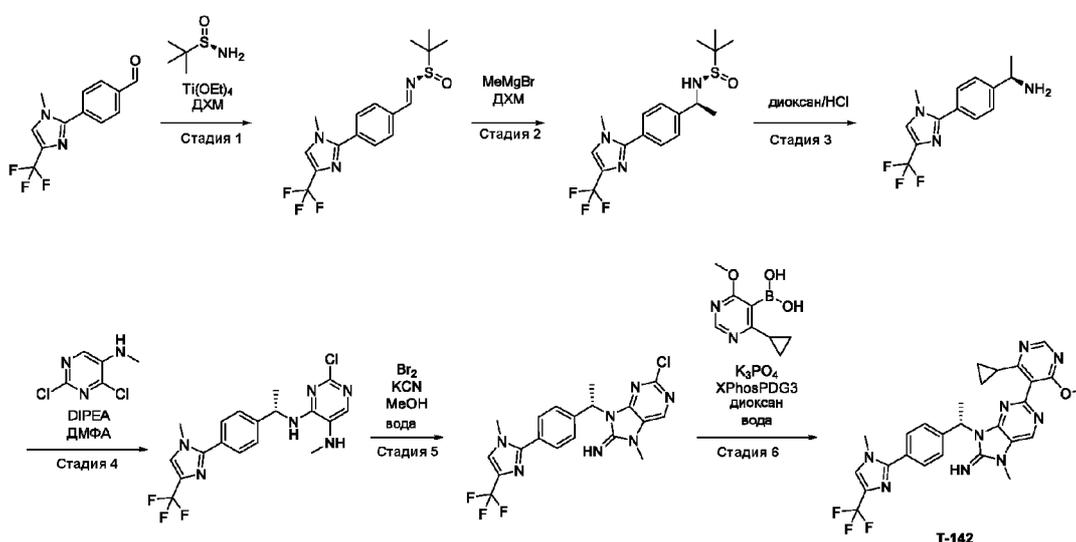
**[1225]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (50,0 мг, 102 мкмоль), 2-(дифторметокси)-3-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (55,3 мг, 204 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (65,0 мг, 306 мкмоль) и XPhos Pd G3 (6,05 мг, 7,15 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (4,0 мл) и воды (0,4 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли в атмосфере аргона к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли МТВЕ (5,0 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 30-45% ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-(дифторметокси)-3-пиридил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (13,9 мг, 23,2 мкмоль, выход 22,8%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,75 (с, 3H), 4,73 – 5,30 (м, 4H), 7,01 – 7,19 (м, 1H), 7,38 – 7,43 (м, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 7,79 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,91 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,31 – 8,40 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 599,18; найдено 599,2.

### Пример T-142



*Стадия 1: Синтез (R)-2-метил-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензилиден)пропан-2-сульфинамида*

[1226] Этоксид титана (IV) (2,24 г, 9,83 ммоль, 2,06 мл) добавляли к раствору 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензальдегида (500 мг, 1,97 ммоль) в ДХМ (5,79 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. (R)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (238 мг, 1,97 ммоль) добавляли к реакционной смеси.

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и гасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали ДХМ ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-2-метил-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензилиден)пропан-2-сульфинамида (680 мг, 1,90 ммоль, выход 96,7%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27 (с, 9H), 3,81 (с, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,94 (д, 2H), 8,61 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 358,15; найдено 358,0.

*Стадия 2: Синтез (R)-2-метил-N-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамида*

**[1227]** Метилмагнийбромид (2,38 г, 7,00 ммоль, 35% масс. в MeTHF) добавляли к предварительно охлажденному до  $-30^\circ\text{C}$  раствору (*R*)-2-метил-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензилиден)пропан-2-сульфинамида (500 мг, 1,40 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-30^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, гасили добавлением ацетона (10 мл) и промывали водой ( $2 \times 20$  мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-2-метил-N-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамида (530 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 374,19; найдено 374,0.

*Стадия 3: Синтез (1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этанамин*

**[1228]** (*R*)-2-метил-N-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пропан-2-сульфинамид (530 мг, неочищенный) суспендировали в 4M раствор хлористого водорода в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этанамин (440 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53 (д, 3H), 3,78 (с, 3H), 7,66 (д, 2H), 7,76 (д, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,65 (шир., 3H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 270,15; найдено 270,0.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-N5-метил-N4-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1229]** 2,4-Дихлор-N-метил-пиримидин-5-амин (629 мг, 3,53 ммоль) и DIPEA (685 мг, 5,30 ммоль, 923 мкл) добавляли в атмосфере аргона к раствору (1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этанамин (540 мг, неочищенный, HCl) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 40-65% воды - ACN, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-N5-метил-N4-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина (200 мг, 487 мкмоль, выход 27,6%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 411,16; найдено 411,2.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-7-метил-9-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина*

**[1230]** Раствор цианида калия (499 мг, 7,67 ммоль) в воде (5,0 мл) добавляли по каплям к раствору Br<sub>2</sub> (1,23 г, 7,67 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N5-метил-N4-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пиримидин-4,5-диамина (210 мг, 511 мкмоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 100 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-7-метил-9-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина (210 мг, 482 мкмоль, выход 94,3%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 436,15; найдено 436,0.

*Стадия 6: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина*

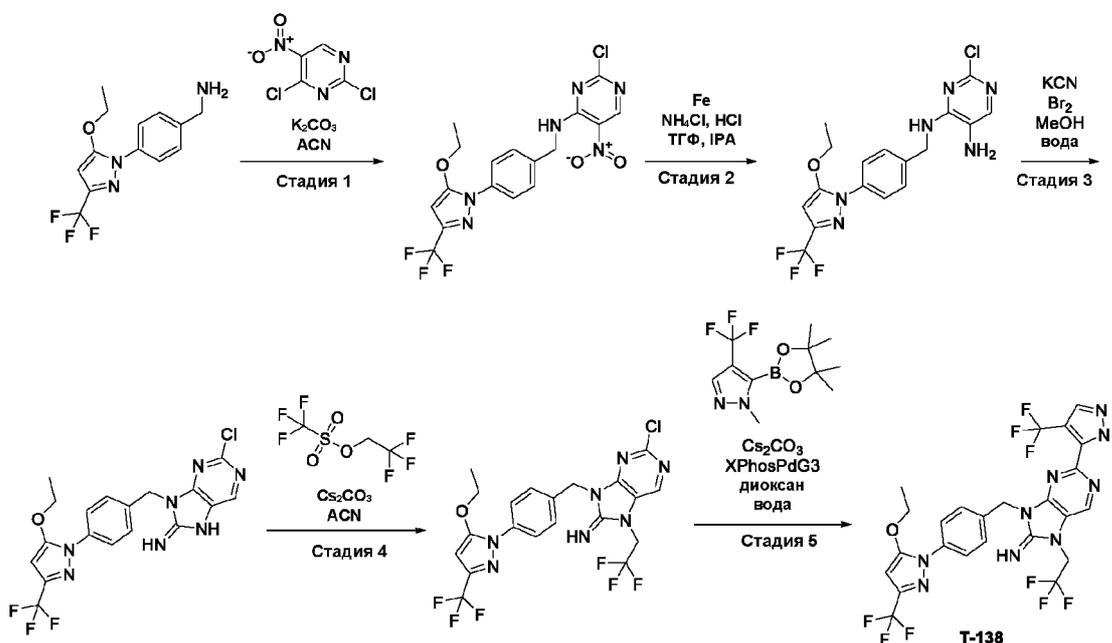
**[1231]** 2-Хлор-7-метил-9-[(1S)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имин (210 мг, 482 мкмоль) растворяли в диоксане (7,0 мл) и воде (500 мкл). Полученную смесь дважды дегазировали. (4-Циклопропил-6-метокси-

пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (140 мг, 723 мкмоль), трехосновный фосфат калия (307 мг, 1,45 ммоль) и XPhos Pd G3 (40,8 мг, 48,2 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метанолом (5,0 мл). SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли к полученному органическому слою. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 30-55% воды - ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-метил-9-[(1*S*)-1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]этил]пурин-8-имина (41,0 мг, 74,6 мкмоль, выход 15,5%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,76 – 0,86 (м, 2H), 0,95 – 1,03 (м, 2H), 1,69 – 1,75 (м, 1H), 1,96 (д, 3H), 3,33 – 3,39 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 5,80 – 5,93 (м, 1H), 6,45 – 6,57 (м, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,62 – 7,69 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,18 – 8,27 (м, 1H), 8,61 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 550,26; найдено 550,2.

### Пример T-138



*Стадия 1: Синтез 2-хлор-N-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амин*

[1232] 2,4-Дихлор-5-нитро-пиримидин (548 мг, 2,83 ммоль) добавляли к 0 °C перемешиваемой смеси [4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанамина (806 мг, 2,83 ммоль) и карбоната калия (781 мг, 5,65 ммоль) в ACN (30 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (983 мг, 2,22 ммоль, выход 78,6%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 443,09; найдено 443,0.

*Стадия 2: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1233]** Соляную кислоту (3,00 мл, 36% масс. водный раствор.) и порошок железа (868 мг, 15,5 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к перемешиваемой смеси 2-хлор-N-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (983 мг, 2,22 ммоль) и хлорида аммония (1,19 г, 22,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) и ИПС (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали ИПС (5,0 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водным раствором карбоната калия (40 мл, 10% масс.) и экстрагировали EtOAc (60 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (760 мг, 1,84 ммоль, выход 82,9%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 413,13; найдено 413,2.

*Стадия 3: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

**[1234]** Раствор цианида калия (1,12 г, 17,2 ммоль) в воде (2,0 мл) добавляли к перемешиваемому раствору брома (2,75 г, 17,2 ммоль) в MeOH (25 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (710 мг, 1,72 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали водным раствором карбоната калия (50 мл, 10% масс.). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин, 35-65% воды - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (680 мг, 1,55 ммоль, выход 90,3%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 438,12; найдено 438,2.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1235]** 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (83,5 мг, 360 мкмоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-хлор-9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (105 мг, 240 мкмоль) и карбоната цезия (156 мг, 480 мкмоль) в ACN (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 50-100% воды + FA (0,1% об.) - MeOH + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (25,0 мг, 48,1 мкмоль, выход 20,1%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (т, 3H), 4,26 (к, 2H), 4,72 – 5,00 (м, 2H), 5,02 – 5,23 (м, 2H), 6,44 (с, 1H), 7,16 – 7,28 (м, 1H), 7,42 – 7,51 (м, 2H), 7,59 – 7,68 (м, 2H), 8,02 – 8,16 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 520,13; найдено 520,4.

*Стадия 5: Синтез 9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-2-[2-метил-4-(трифторметил)пиразол-3-ил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

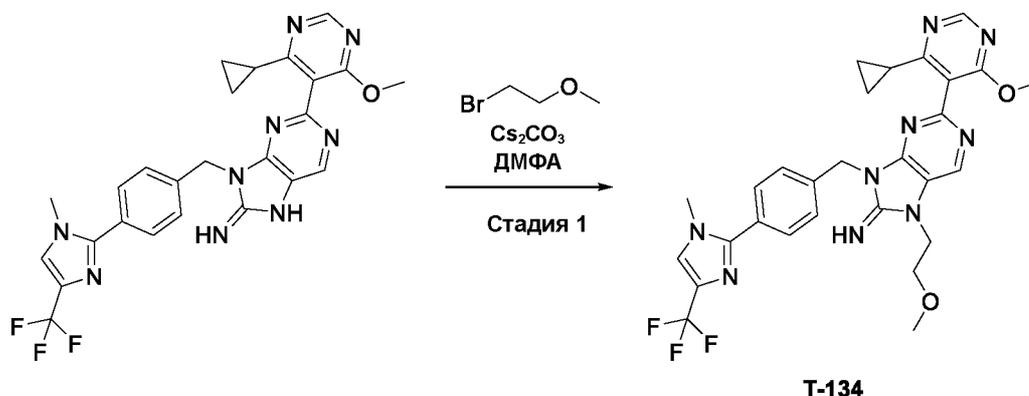
**[1236]** 1-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)пиразол (26,6 мг, 96,2 мкмоль), карбонат цезия (47,0 мг, 144 мкмоль) и XPhosPdG3 (2,04 мг, 2,40 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору 2-хлор-9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (25,0 мг, 48,1 мкмоль) в дегазированной смеси диоксана (2,0 мл) и воды (500 мкл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором

(10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 40-85% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC Triart C18 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением 9-[[4-[5-этокси-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-2-[2-метил-4-(трифторметил)пиразол-3-ил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (14,8 мг, 23,4 мкмоль, выход 48,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (т, 3H), 3,96 – 4,02 (м, 3H), 4,25 (к, 2H), 4,79 – 5,03 (м, 2H), 5,07 – 5,24 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 7,16 – 7,26 (м, 1H), 7,47 – 7,55 (м, 2H), 7,58 – 7,63 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,35 – 8,42 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 634,20; найдено 634,2.

### Пример T-134



*Стадия 1: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2-метоксиэтил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина*

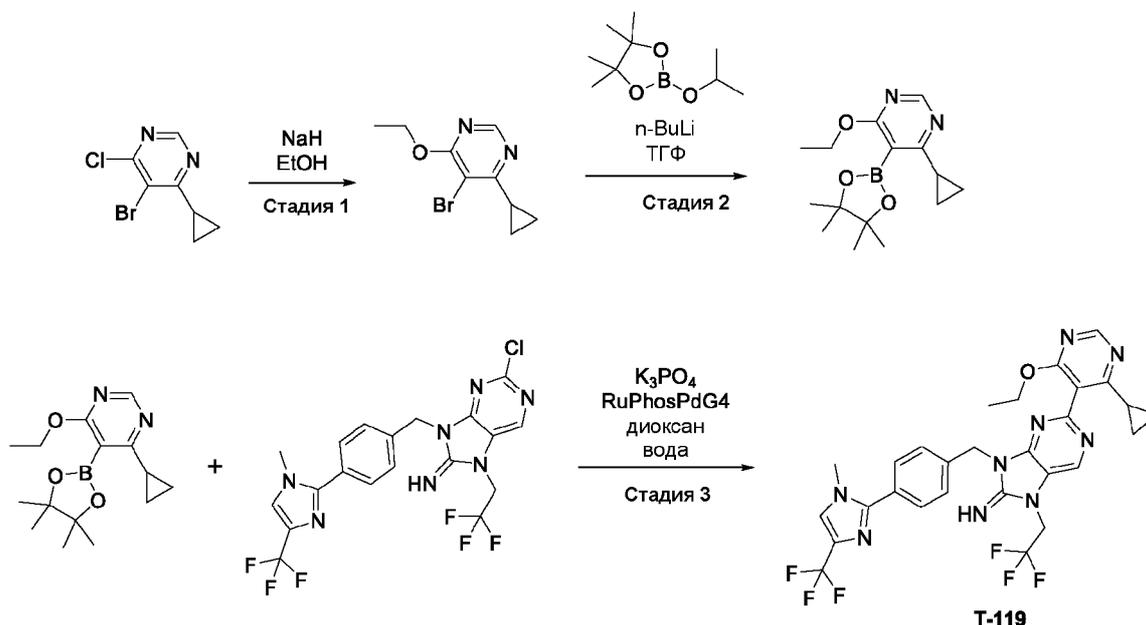
**[1237]** 2-(4-Циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имин (17,0 мг, 32,6 мкмоль), 1-бром-2-метоксиэтан (9,06 мг, 65,2 мкмоль) и карбонат цезия (21,2 мг, 65,2 мкмоль) смешивали в ДМФА (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат подвергали очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 20-40% воды - ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC-ACTUS TRIART C18 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-7-(2-метоксиэтил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина (2,30 мг, 3,97 мкмоль, выход 12,2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,84 (м, 2H), 0,97 – 1,01 (м, 2H), 1,65 – 1,71 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,57 – 3,67 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,02 – 4,09 (м, 2H), 5,07 – 5,21 (м, 2H), 6,60 – 6,66 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,62 – 7,68 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,18 – 8,26 (м, 1H), 8,61

(с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 580,27; найдено 580,2.

**Пример T-119**



*Стадия 1: Синтез 5-бром-4-циклопропил-6-этокси-пиримидина*

**[1238]** Гидрид натрия (295 мг, 12,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) порциями добавляли к перемешиваемому EtOH (150 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем охлаждали до -20 °С. 5-бром-4-хлор-6-циклопропил-пиримидин (3,00 г, 12,9 ммоль) добавляли к раствору -20 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в смесь льда и воды (100 мл). Образовавшийся твердый осадок собирали фильтрацией и растворяли в EtOAc (120 мл). Полученный органический слой промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-4-циклопропил-6-этокси-пиримидина (2,80 г, 11,5 ммоль, выход 89,6%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 1,05 – 1,10 (м, 2H), 1,14 – 1,19 (м, 2H), 1,44 (т, 3H), 2,49 – 2,51 (м, 1H), 4,47 (к, 2H), 8,41 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 243,02; найдено 243,0.

*Стадия 2: Синтез 4-циклопропил-6-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина*

**[1239]** 5-Бром-4-циклопропил-6-этокси-пиримидин (1,80 г, 7,40 ммоль) и 2-изопропокси-

4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,07 г, 11,1 ммоль) смешивали в ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона. н-Бутиллитий (13,3 ммоль, 5,32 мл, 2,5 М в гексане) добавляли по каплям к предварительно охлажденному до -78 °С раствору. Реакционную смесь перемешивали при -70 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, гасили добавлением по каплям насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) по каплям и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: гексан - МТВЕ) с получением 4-циклопропил-6-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (1,36 г, 4,70 ммоль, выход 63,9%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 0,96 – 1,01 (м, 2H), 1,16 – 1,21 (м, 2H), 1,34 – 1,43 (м, 15H), 1,99 – 2,07 (м, 1H), 4,36 (к, 2H), 8,55 (с, 1H).

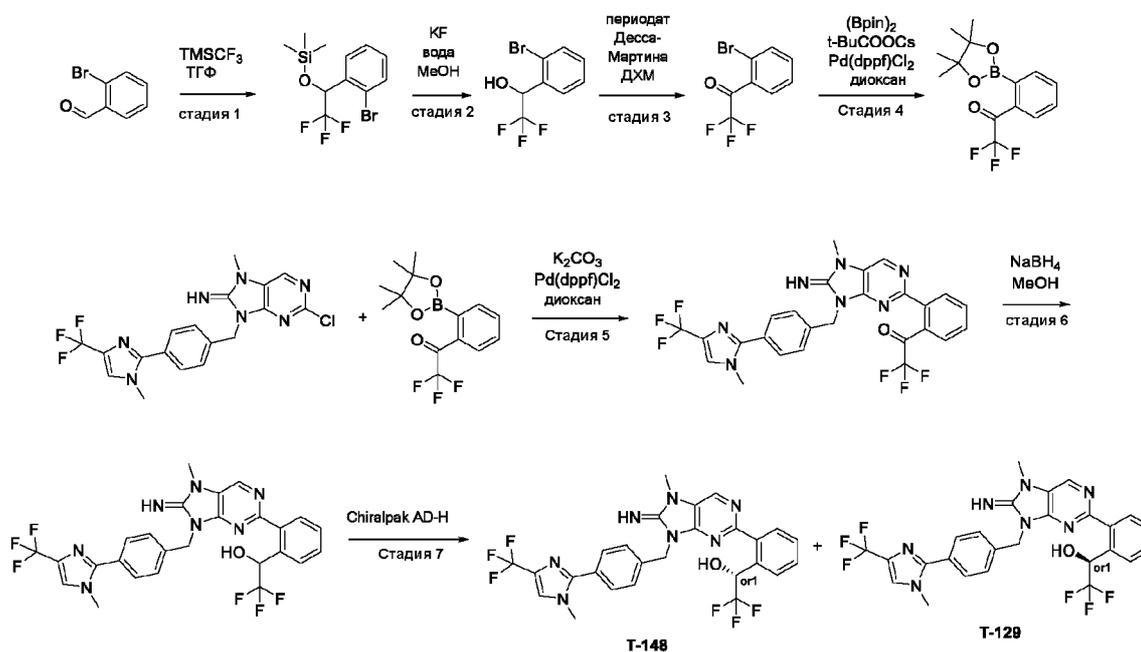
ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 291,19; найдено 291,0.

*Стадия 3: Синтез 2-(4-циклопропил-6-этокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина [1240]* 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (400 мг, 817 мкмоль), 4-циклопропил-6-этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (474 мг, 1,63 ммоль), безводный трехосновный фосфат калия (520 мг, 2,45 ммоль) и RuPhos Pd G4 (34,7 мг, 40,8 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (14 мл) и воды (2,0 мл). Полученную смесь дегазировали. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали водой (15 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. SiliaMetS® димеркаптотриазин (300 мг) добавляли к фильтрату, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат подвергли очистке ВЭЖХ (градиентное элюирование: 0-60% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-этокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (7,00 мг, 11,3 мкмоль, выход 1,39%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>НЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 600 МГц) δ 0,79 – 0,85 (м, 2H), 0,97 – 1,01 (м, 2H), 1,11 (т, 3H), 1,63 – 1,70 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 4,03 (к, 2H), 4,77 – 5,04 (м, 2H), 5,07 – 5,26 (м, 2H), 7,01 – 7,12 (м, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,62 – 7,69 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,30 – 8,39 (м, 1H), 8,59 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 618,25; найдено 618,0.

### Пример T-129 и T-148



#### Стадия 1: Синтез [1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этокси]-триметил-силана

[1241] ТВАФ (424 мг, 1,62 ммоль, 1,62 мл, 1М в ТГФ) добавляли по каплям к раствору 2-бромбензальдегида (10,0 г, 54,1 ммоль) и триметил(трифторметил)силана (11,5 г, 81,1 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С. Реакционную смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (200 мл) и промывали 2N водным раствором хлористого водорода (4 × 100 мл). Органический слой отделяли, промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл, 10% масс. водный раствор), сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этокси]-триметил-силана (11,2 г, 34,2 ммоль, выход 63,2%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,14 (с, 9H), 5,55 (к, 1H), 7,26 (т, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,71 (д, 1H).

#### Стадия 2: Синтез 1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этанола

[1242] Раствор фторида калия (26,2 г, 451 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к раствору [1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этокси]-триметил-силана (14,7 г, 45,1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 50 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этанола (8,30 г, 32,5 ммоль, выход 72,0%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,93 – 3,13 (шир., 1H), 5,64 (к, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,70 (д, 1H).

ВРМС:  $[\text{M}]^+$  m/z: рассчит. 253,96; найдено 253,96.

*Стадия 3: Синтез 1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этанола*

**[1243]** Периодинан Десса-Мартина (8,58 г, 20,2 ммоль) порциями добавляли к раствору 1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этанола (4,30 г, 16,8 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТВЕ (50 мл). Твердый осадок отфильтровывали. Фильтрат промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиентное элюирование: гексан -  $\text{EtOAc}$ ) с получением 1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этанола (4,20 г, 16,6 ммоль, выход 98,5%)

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 – 7,50 (м, 2H), 7,66 – 7,79 (м, 2H).

ГХМС:  $[\text{M-H}]^+$  m/z: рассчит. 251,94; найдено 251,9.

*Стадия 4: Синтез 2,2,2-трифтор-1-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола*

**[1244]** Смесь 1-(2-бромфенил)-2,2,2-трифтор-этанола (3,50 г, 13,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,86 г, 15,2 ммоль), пивалата цезия (6,47 г, 27,7 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)-ДХМ (72,8 мг, 89,2 мкмоль) в дегазированном диоксане (50 мл) перемешивали при 85 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-1-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола (3,70 г, 12,3 ммоль, выход 81,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

*Стадия 5: Синтез 2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанола*

**[1245]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (1,48 г, 3,50 ммоль), карбонат калия (1,93 г, 14,0 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанон (2,10 г, 7,00 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (36,4 мг, 44,6 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (30 мл) и воды (3 мл). Реакционную

смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). К полученной органической фазе добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (20 мг), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 20-45% воды – ACN, +0,1% об. муравьиной кислоты, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SB100-5T 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанона (0,20 г, 358 мкмоль, выход 5,11%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 560,18; найдено 560,0.

*Стадия 6: Синтез 2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанола*

**[1246]** Борогидрид натрия (6,76 мг, 179 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанона (0,10 г, 179 мкмоль) в MeOH (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при данной в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 30-55% воды – ацетонитрил, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанона (35,0 мг, 62,3 мкмоль, выход 34,9%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 562,2; найдено 562,2.

*Стадия 7: Хиральное разделение отн-(1R)-2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанола (T-148) и отн-(1S)-2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанола (T-129).*

**[1247]** Рацемический 2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанол (96,0 мг, 159 мкмоль) подвергли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AD-H V, 250 × 20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10; скорость потока: 12 мл/мин) с получением отн-(1S)-2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанона (17,1 мг, 30,5 мкмоль, выход 19,2%) и отн-(1R)-2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-

ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанол (16,6 мг, 29,6 мкмоль, выход 18,6%) в виде белого твердого вещества.

**[1248]** отн-(1S)-2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанол (Т-129):

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,35 – 3,42 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,09 – 5,29 (м, 2H), 6,51 – 6,67 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,45 – 7,56 (м, 4H), 7,64 – 7,69 (м, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,20 – 8,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 562,21; найдено 562,0.

Оптическая чистота: 100% (колонка: Chiralpak AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10; скорость потока: 0,6 мл/мин; RT=20,95 мин)

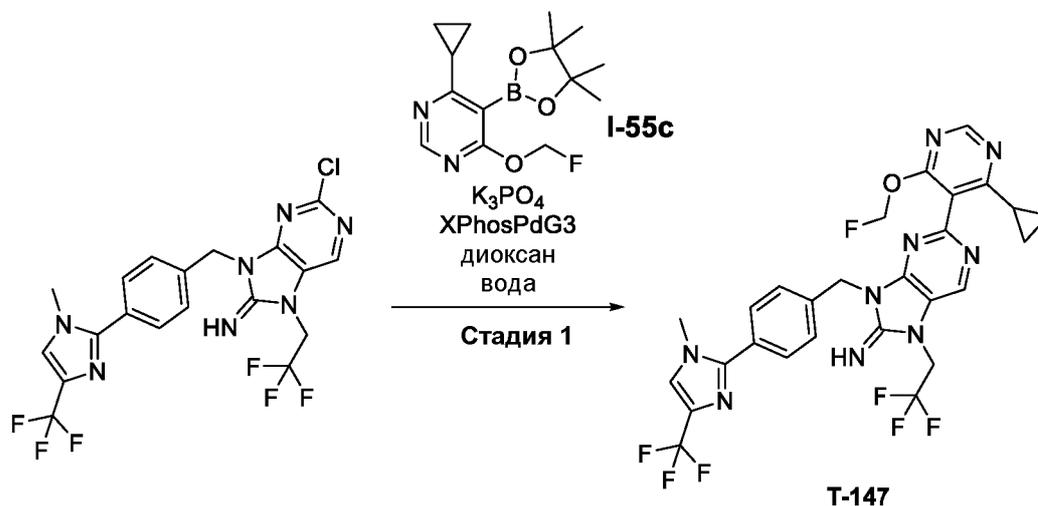
**[1249]** отн-(1R)-2,2,2-трифтор-1-[2-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]фенил]этанол (Т-148):

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,35 – 3,42 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,09 – 5,29 (м, 2H), 6,51 – 6,67 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,45 – 7,56 (м, 4H), 7,64 – 7,69 (м, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,20 – 8,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 562,21; найдено 562,0.

Оптическая чистота: 100% (колонка: Chiralpak AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: Гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10; скорость потока: 0,6 мл/мин; RT = 25,65 мин).

### Пример Т-147



*Стадия 1: Синтез 2-[4-циклопропил-6-(фторметокси)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1250]** Синтез исходного 4-циклопропил-6-(фторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (I-55с) описан в промежуточном соединении 55.

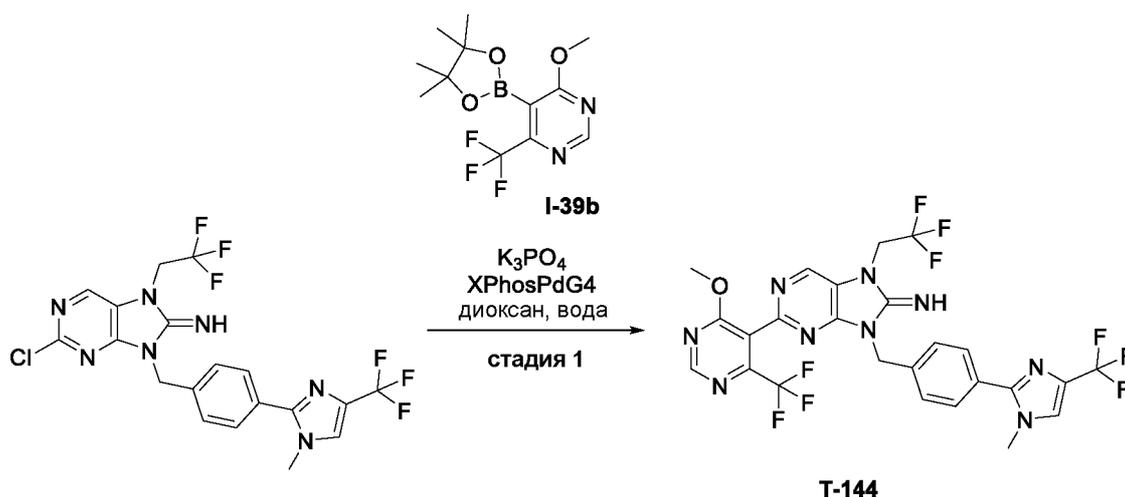
**[1251]** 4-Циклопропил-6-(фторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (181 мг, 615 мкмоль), 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-

ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (108 мг, 220 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (140 мг, 659 мкмоль) и XPhosPdG3 (12,9 мг, 15,3 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (6,0 мл) и воды (600 мкл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин., 35-50% ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: YMC-ACTUS TRIART 100 × 20 мм, 5 мкм) с получением 2-[4-циклопропил-6-(фторметокси)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (18,0 мг, 29,0 мкмоль, выход 13,2%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,87 – 0,93 (м, 2H), 1,04 – 1,08 (м, 2H), 1,75 – 1,81 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,80 – 5,04 (м, 2H), 5,10 – 5,26 (м, 2H), 6,05 (д, 2H, CH<sub>2</sub>F), 7,11 – 7,17 (м, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,64 – 7,69 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,34 – 8,41 (м, 1H), 8,73 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 622,22; найдено 622,4.

### Пример T-144



**[1252]** Синтез 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидина описан с помощью промежуточного соединения 39.

*Стадия 1: Синтез 2-[4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

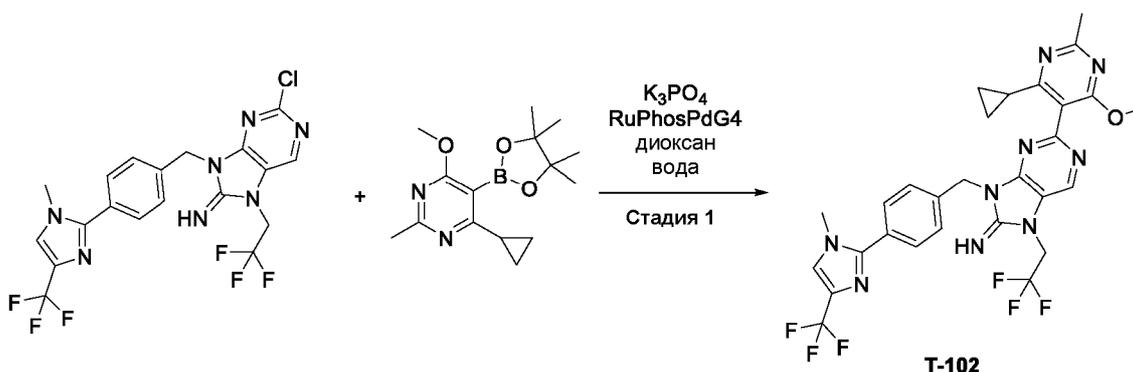
**[1253]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (80,0 мг, 163 мкмоль), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиримидин (149 мг, 490 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (104 мг, 490 мкмоль) и RuPhos Pd G4 (13,9 мг, 16,3 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (3 мл) и воды (0,3 мл). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (10 мл) и

солевым раствором (10 мл). К полученной органической фазе добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (20 мг), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 27-50% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имида (7,00 мг, 11,1 мкмоль, выход 6,79%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,74 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,80 – 5,04 (м, 2H), 5,07 – 5,24 (м, 2H), 7,17 – 7,24 (м, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,64 – 7,68 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,31 – 8,38 (м, 1H), 9,08 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 632,18; найдено 632,2.

### Пример T-102



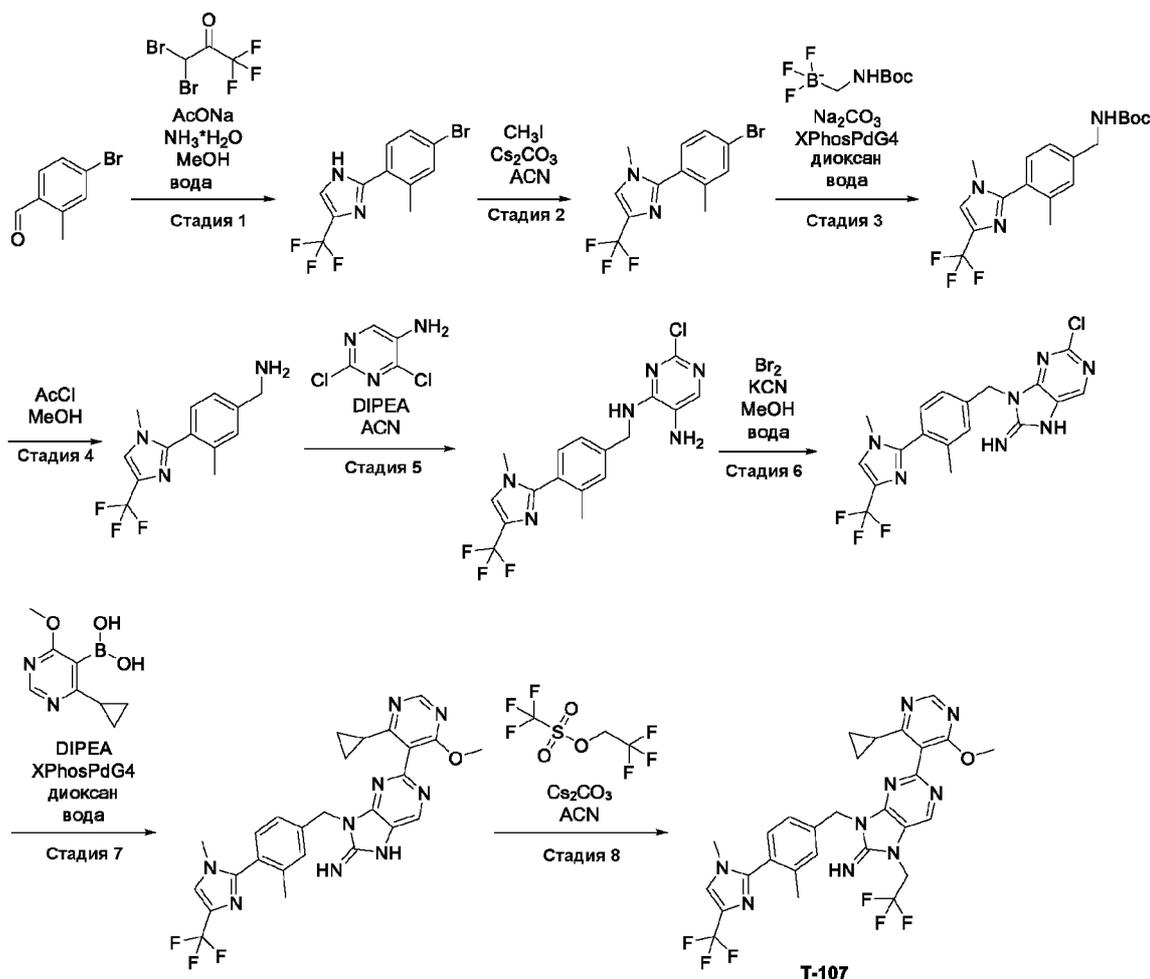
*Стадия 1: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имида [1254]* 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (38,0 мг, 77,6 мкмоль), 4-циклопропил-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (49,5 мг, 171 мкмоль), RuPhosPdG4 (6,59 мг, 7,76 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (32,9 мг, 155 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (7,0 мл) и воды (500 мкл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-5 мин., 35-60% воды - ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-2-метил-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имида (6,00 мг, 9,72 мкмоль, выход 12,5%) в виде коричневого

твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,75 – 0,79 (м, 2H), 0,94 – 0,99 (м, 2H), 1,62 – 1,68 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,77 – 5,01 (м, 2H), 5,06 – 5,23 (м, 2H), 7,03 – 7,09 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,62 – 7,68 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,28 – 8,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 618,25; найдено 618,0.

### Пример T-107



*Стадия 1: Синтез 2-(4-бром-2-метил-фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола*

[1255] 3,3-Дибром-1,1,1-трифторпропан-2-он (7,46 г, 27,6 ммоль) добавляли к раствору ацетата натрия (4,74 г, 57,8 ммоль) в воде (70 мл). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в раствор 4-бром-2-метил-бензальдегида (5,00 г, 25,1 ммоль) и водного  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 мл, 25% масс.) в MeOH (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до  $\approx 30$  мл. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток перекристаллизовали из МТВЕ с получением 2-(4-бром-2-метил-фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола (2,74 г, 8,98 ммоль, выход 35,8%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 304,99; найдено 304,8.

*Стадия 2: Синтез 2-(4-бром-2-метил-фенил)-1-метил-4-(трифторметил)имидазола*

**[1256]** Карбонат цезия (4,78 г, 14,7 ммоль) и метилиодид (1,15 г, 8,08 ммоль, 503 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-бром-2-метил-фенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола (2,24 г, 7,34 ммоль) в ACN (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли МТВЕ (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем твердые вещества фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент МТВЕ в гексане, от 0 до 16,5% МТВЕ) с получением 2-(4-бром-2-метил-фенил)-1-метил-4-(трифторметил)имидазола (1,20 г, 3,76 ммоль, выход 51,2%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,21 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 7,17 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,48 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 319,03; найдено 319,0.

*Стадия 3: Синтез трет-бутил-N-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]карбамата*

**[1257]** Карбонат натрия (897 мг, 8,46 ммоль) и (трет-бутоксикарбониламино)метил-трифтор-боранид калия (1,20 г, 5,08 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-бром-2-метил-фенил)-1-метил-4-(трифторметил)имидазола (900 мг, 2,82 ммоль) в дегазированной смеси диоксана (40 мл) и воды (8,0 мл). Полученную смесь дегазировали. XPhosPdG4 (72,8 мг, 84,6 мкмоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в МТВЕ (75 мл), затем твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]карбамата (1,26 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 370,21; найдено 370,2.

*Стадия 4: Синтез [3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина*

**[1258]** Ацетилхлорид (1,34 г, 17,1 ммоль, 1,03 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому

MeOH (75 мл) при 5 ОС. Трет-бутил-N-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]карбамат (1,26 г, неочищенный) добавляли к полученному раствору. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТВЕ (20 мл). Образованное выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали МТВЕ (3 × 20 мл) и сушили при пониженном давлении с получением [3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (1,15 г, неочищенный, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 270,15; найдено 270,2.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-N4-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1259]** DIPEA (1,14 г, 8,83 ммоль, 1,54 мл) и 2,4-дихлорпиримидин-5-амин (483 мг, 2,94 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору [3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (900 мг, HCl) в ACN (40 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,60 г, неочищенный) в виде красной смолы, которую использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 397,14; найдено 397,0.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

**[1260]** Раствор цианида калия (1,18 г, 18,2 ммоль) в воде (45 мл) добавляли к предварительно охлажденному до 0 °C перемешиваемому раствору Br<sub>2</sub> (2,90 г, 18,2 ммоль) в воде (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (1,60 г, неочищенный) в MeOH (120 мл) добавляли к смеси при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент МТВЕ - MeOH) с получением 2-хлор-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (330 мг, 782 мкмоль, выход 26,6% из 2,4-дихлорпиримидин-5-амин) в виде красного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,11 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 5,30 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 422,13; найдено 422,0.

*Стадия 7: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1261]** (4-Циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (40,5 мг, 209 мкмоль) и карбонат натрия (60,3 мг, 569 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (80 мг, 190 мкмоль) в дегазированной смеси диоксана (6,0 мл) и воды (1,5 мл) в атмосфере аргона. XPhos Pd G4 (8,16 мг, 9,48 мкмоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (155 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 536,22; найдено 536,0.

*Стадия 8: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

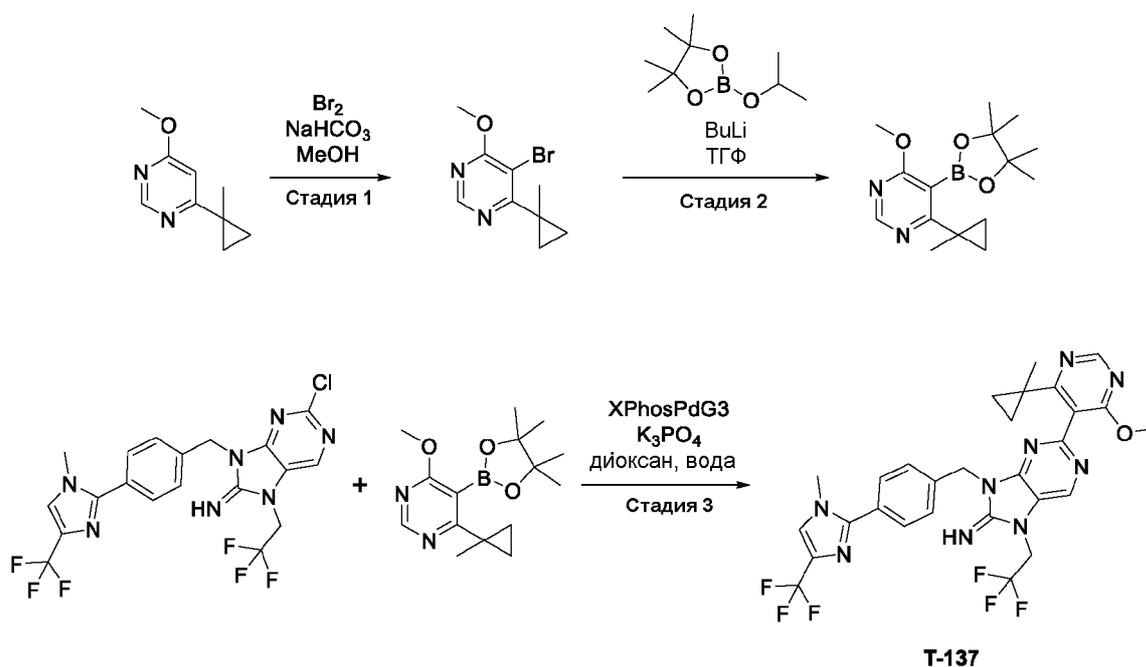
**[1262]** Карбонат цезия (189 мг, 579 мкмоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (70,5 мг, 304 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (155 мг, 289 мкмоль) в ACN (25,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл), затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин, 30-30-60% воды + FA (0,2% об.) - ACN + FA (0,2% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB 100-5T, 100 × 19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали СФХ (элюент: CO<sub>2</sub>-MeOH, 5-50, 50,0 мл/мин (Дополнение: 5,0 мл/мин), колонка:

Chromatorex PEI (19 × 100 мм, 5 мкм)) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[3-метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (5,20 мг, 8,42 мкмоль, выход 2,91%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 – 0,84 (м, 2H), 0,98 – 1,01 (м, 2H), 1,65 – 1,69 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,77 – 5,02 (м, 2H), 5,06 – 5,18 (м, 2H), 7,00 – 7,09 (м, 1H), 7,23 – 7,28 (м, 1H), 7,30 – 7,37 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,30 – 8,37 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 618,22; найдено 618,2.

### Пример T-137



#### *Стадия 1: Синтез 5-бром-4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидина*

**[1263]** К перемешиваемому раствору 4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидина (2,70 г, 16,4 ммоль) в MeOH (50 мл) последовательно добавляли гидрокарбонат натрия (2,76 г, 32,9 ммоль, 1,28 мл) и бром (5,26 г, 32,9 ммоль) добавляли в атмосфере аргона при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой отделяли, промывали водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 мл, 5% масс.), воды (10 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент гексан - МТВЕ) с получением 5-бром-4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидина (2,40 г, 9,87 ммоль, выход 60,0%) в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 – 0,88 (м, 2H), 0,97 – 1,01 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 8,57 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 243,01, 245,01; найдено 243,0, 245,0.

*Стадия 2: Синтез 4-метокси-6-(1-метилциклопропил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина*

**[1264]** н-Бутиллитий (7,40 ммоль, 3,36 мл, 2,2М в гексане) добавляли по каплям к предварительно охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$  раствору 5-бром-4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидина (1,20 г, 4,94 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,38 г, 7,40 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) по каплям и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиент гексан - МТВЕ) с получением 4-метокси-6-(1-метилциклопропил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (740 мг, 2,55 ммоль, выход 51,7%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 291,22; найдено 291,2.

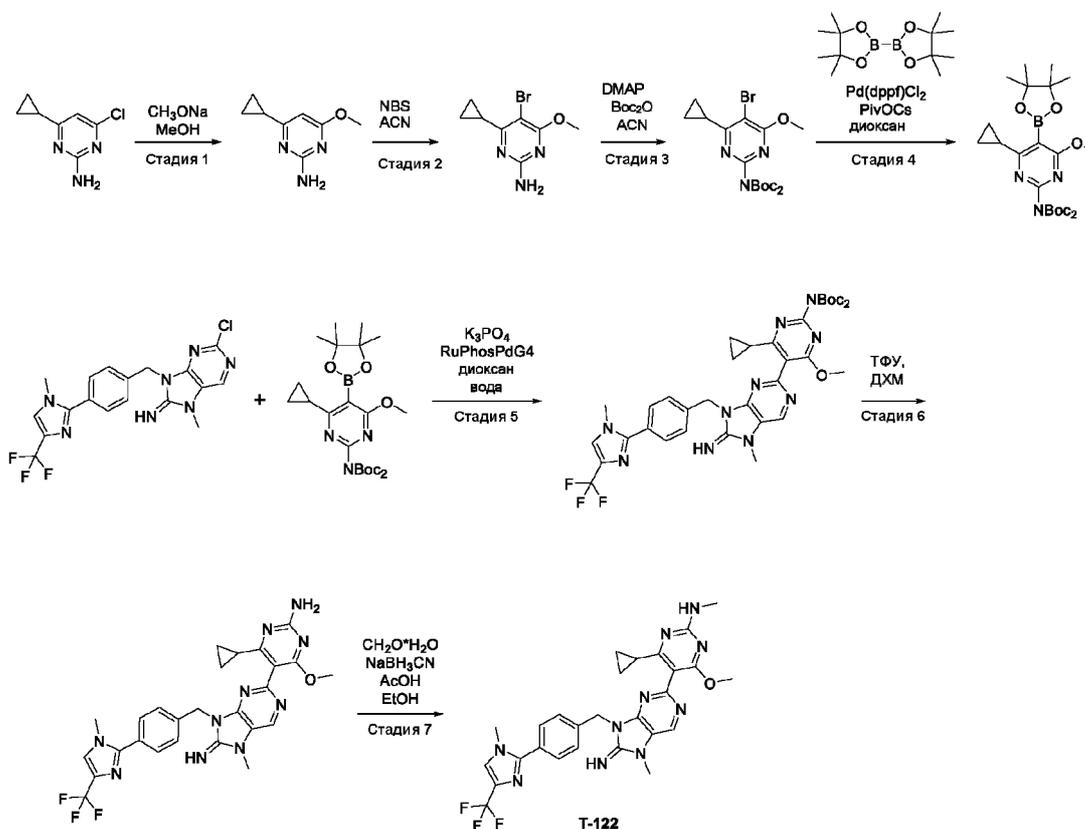
*Стадия 3: Синтез 2-[4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1265]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (40,0 мг, 81,7 мкмоль), 4-метокси-6-(1-метилциклопропил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (35,5 мг, 123 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (52,0 мг, 245 мкмоль) и  $\text{XPhosPdG3}$  (3,46 мг, 4,09 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (4,5 мл) и воды (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (8,0 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5,0 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. К полученной смеси добавляли  $\text{SiliaMetS}^\circledast$  димеркаптотриазин (50,0 мг), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин, 14-29% воды +  $\text{FA}$  (0,1% об.) -  $\text{ACN}$  +  $\text{FA}$  (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка:  $\text{SunFire C18}$ ,  $100 \times 19$  мм, 5 мкм) с получением 2-[4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (9,00 мг, 14,6 мкмоль, выход 17,9%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,32 (с, 2H), 0,65 (с, 2H), 1,00 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,79 – 5,05 (м, 2H), 5,08 – 5,26 (м, 2H), 7,05 – 7,14 (м, 1H), 7,38 – 7,46 (м, 2H), 7,60 – 7,69 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,29 – 8,38 (м, 1H), 8,70 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: расчит. 618,25; найдено 618,2.

### Пример T-122



#### *Стадия 1: Синтез 4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-амина*

**[1266]** 4-Хлор-6-циклопропил-пиримидин-2-амин (5,00 г, 29,5 ммоль) добавляли к раствору метоксида натрия (3,18 г, 59,0 ммоль) в MeOH (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл). Твердые вещества фильтровали и сушили на воздухе с получением 4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-амина (4,00 г, 24,2 ммоль, выход 82,1%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,75 – 0,87 (м, 4H), 1,69 – 1,75 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 5,80 (с, 1H).

#### *Стадия 2: Синтез 5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-амина*

**[1267]** N-Бромсукцинимид (5,09 г, 28,6 ммоль) добавляли к раствору 4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-амина (4,50 г, 27,2 ммоль) в ACN (20 мл). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Образовался белый осадок, отфильтрован с получением 5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-амин (5,00 г, 20,5 ммоль, выход 75,2%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 – 0,99 (м, 2H), 1,03 – 1,08 (м, 2H), 2,37 – 2,43 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,76 (шир., 2H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 244,01, 246,01; найдено 244,0, 246,0.

*Стадия 3: Синтез трет-бутил-N-(5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-ил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата*

**[1268]** DMAP (751 мг, 6,15 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (805 мг, 3,69 ммоль, 846 мкл) добавляли в атмосфере аргона к раствору 5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-амин (3,00 г, 12,3 ммоль) в ACN (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии  $\text{SiO}_2$ , градиент гексан - МТВЕ с получением трет-бутил-N-(5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-ил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (3,90 г, 8,78 ммоль, выход 71,4%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 – 1,09 (м, 2H), 1,09 – 1,14 (м, 2H), 1,43 (с, 18H), 2,45 – 2,52 (м, 1H), 3,99 (с, 3H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 344,06; найдено 344,0.

*Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]карбамата*

**[1269]** трет-Бутил-N-(5-бром-4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-2-ил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамат (1,60 г, 3,60 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,37 г, 5,40 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (294 мг, 360 мкмоль) и пивалат цезия (2,11 г, 9,00 ммоль) смешивали в дегазированном диоксане (30 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]карбамата (3,10 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной

очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 492,29; найдено 492,2.

*Стадия 5: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-пиримидин-2-ил]карбамата*

**[1270]** 2-Хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имин (300 мг, 711 мкмоль), трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]карбамат (1,08 г, неочищенный), RuPhosPdG4 (45,4 мг, 53,3 мкмоль) и безводный трехосновный фосфат калия (453 мг, 2,13 ммоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (15 мл) и воды (3,0 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-пиримидин-2-ил]карбамата (700 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 751,33; найдено 751,2.

*Стадия 6: Синтез 4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-пиримидин-2-амин*

**[1271]** ТФУ (2,13 г, 18,7 ммоль, 1,44 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-пиримидин-2-ил]карбамата (700 мг, неочищенный) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 0-45% АСН + FА, скорость потока 30 мл/мин; колонка SunFire C18 100 × 19 мм 5 мкм) с получением 4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-пиримидин-2-амин (199 мг, 362 мкмоль, выход 50,9% из 2-хлор-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-8-имина) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 МГц) δ 0,61 – 0,66 (м, 2H), 0,86 – 0,90 (м, 2H), 1,57 – 1,63 (м, 1H),

3,31 – 3,37 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 5,04 – 5,20 (м, 2H), 6,37 – 6,53 (м, 3H), 7,48 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,11 – 8,20 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 551,25; найдено 551,0.

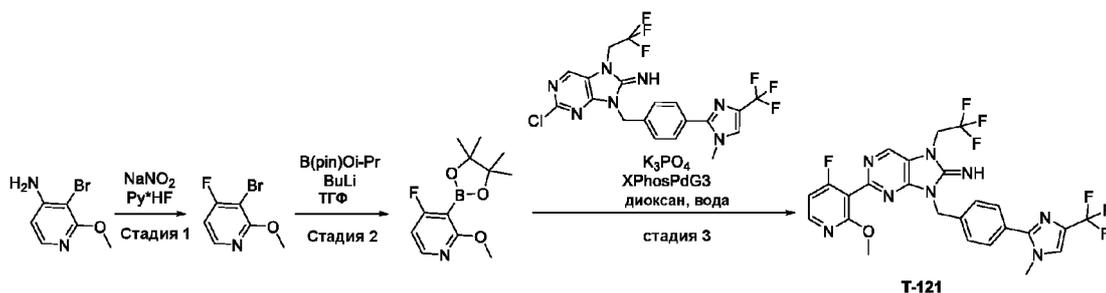
*Стадия 7: Синтез 4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-N-метил-пиримидин-2-амин*

**[1272]** Формальдегид (326 мкмоль, 24,4 мкл, 37% масс. водн. раствор, стаб. 7-8% метанолом) добавляли к раствору 4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-пиримидин-2-амин (199 мг, 296 мкмоль) в AcOH (3,0 мл) и EtOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Цианоборогидрид натрия (27,9 мг, 445 мкмоль) порциями добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 40-95% ACN + FA, скорость потока 30 мл/мин; колонка SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 4-циклопропил-5-[8-имино-7-метил-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пурин-2-ил]-6-метокси-N-метил-пиримидин-2-амин (14,3 мг, 25,3 мкмоль, выход 8,55%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 МГц) δ 0,61 – 0,67 (м, 2H), 0,86 – 1,00 (м, 2H), 1,60 – 1,65 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,66 – 3,77 (м, 6H), 5,19 (с, 2H), 6,83 – 6,88 (м, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,29 – 8,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 565,27; найдено 565,2.

### Пример T-121



*Стадия 1: Синтез 3-бром-4-фтор-2-метокси-пиридина.*

**[1273]** К раствору 3-бром-2-метокси-пиридин-4-амин (2,00 г, 9,85 ммоль) в гидрофторид пиридина (48,8 г, 493 ммоль, 42,8 мл), нитрита натрия (1,02 г, 14,8 ммоль) порциями добавляли при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали при данной температуре в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (50 мл) и гасили насыщ.

водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH~9-10. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли при пониженном давлении (Т. кип. = 75-80 °С при 20 мм Hg) с получением 3-бром-4-фтор-2-метокси-пиридина (0,65 г, 3,16 ммоль, выход 32,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

[1274] ГХМС: [М-Н]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 203,94, 205,94; найдено 204, 205.

*Стадия 2: Синтез 4-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина*

[1275] Бутиллитий (6,31 ммоль, 2,63 мл, 2,4 М в гексане) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-2-метокси-пиридина (650 мг, 3,16 ммоль) и 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (881 мг, 4,73 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) в атмосфере аргона при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч во время этого оставляли нагреваться до 0 °С. Смесь гасили насыщ. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (2 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (600 мг, 2,37 ммоль, выход 75,1%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ГХМС: [М-Н]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 253,13; найдено 253,1.

*Стадия 3: Синтез 2-(4-фтор-2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина.*

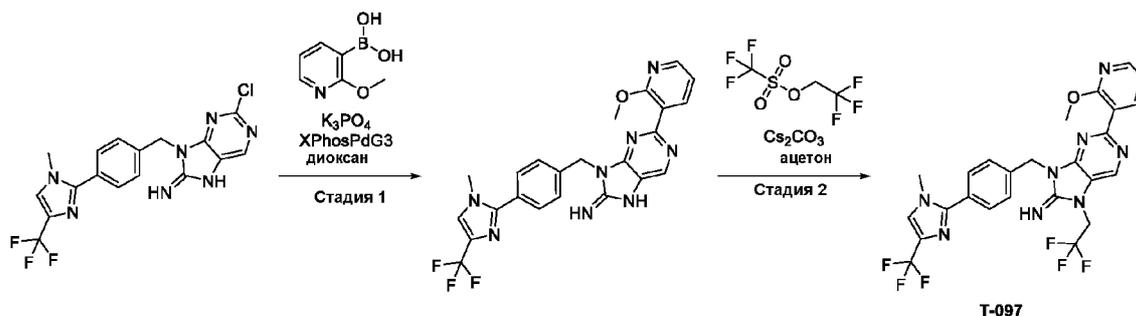
[1276] 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (0,13 г, 255 мкмоль), 4-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (484 мг, 383 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (135 мг, 638 мкмоль) и XPhos Pd G3 (10,8 мг, 12,8 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (5 мл) и воды (0,5 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере аргона в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). К полученному органическому слою добавляли SiliaMetS® димеркаптотриазин (20 мг), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин, 28% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-фтор-2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-

8-имины (12,0 мг, 20,7 мкмоль, выход 8,10%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  3,73 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,77 – 4,98 (м, 2H), 5,08 – 5,20 (м, 2H), 7,04 – 7,12 (м, 2H), 7,47 – 7,52 (м, 2H), 7,64 – 7,70 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,23 – 8,27 (м, 1H), 8,28 – 8,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 581,19; найдено 581,2.

### Пример T-097



*Стадия 1: Синтез 2-(2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имины*

**[1277]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имин (290 мг, 711 мкмоль), (2-метокси-3-пиридил)бороновую кислоту (152 мг, 996 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (453 мг, 2,13 ммоль) смешивали в диоксане (25 мл). Полученную смесь дегазировали. XPhosPdG3 (30,1 мг, 35,6 мкмоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×20 мл). SiliaMetS® димеркаптотриазин (150 мг) добавляли к органическому слою. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имины (300 мг, 624 мкмоль, выход 87,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 481,19; найдено 481,2.

*Стадия 2: Синтез 2-(2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имины*

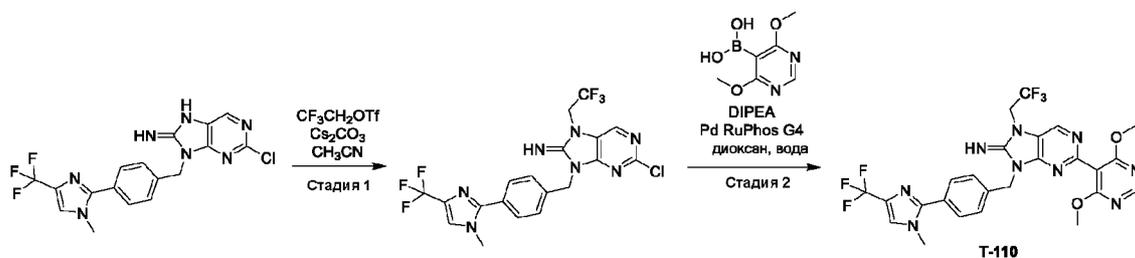
**[1278]** 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (79,7 мг, 343 мкмоль, 49,5 мкл) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имины (150 мг, 312 мкмоль) и карбоната цезия (153 мг, 468 мкмоль) в ацетоне (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (79,7 мг, 343 мкмоль,

49,5 мкл) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). SiliaMetS® димеркаптотриазин (60 мг) добавляли к органическому слою. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 27% воды - ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge 100 × 19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 40-90% воды - MeOH, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge 100 × 19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (0,5-6,5 мин., 28% воды - ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-метокси-3-пиридил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (5,50 мг, 9,78 мкмоль, выход 3,13%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 3,74 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,78 – 5,02 (м, 2H), 5,06 – 5,25 (м, 2H), 7,00 – 7,11 (м, 2H), 7,54 – 7,60 (м, 2H), 7,65 – 7,72 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,95 – 7,99 (м, 2H), 8,22 – 8,24 (м, 1H), 8,26 – 8,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 563,20; найдено 563,2.

### Пример T-110



*Стадия 1: Синтез 2-хлор-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

[1279] Карбонат цезия (179 мг, 552 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (150 мг, 368 мкмоль) в ACN (8 мл) в атмосфере аргона при 85 °C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (128 мг, 552 мкмоль, 79,5 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 30% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имида (29,0 мг, 59,2 мкмоль, выход 16,1%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 490,12; найдено 490,0.

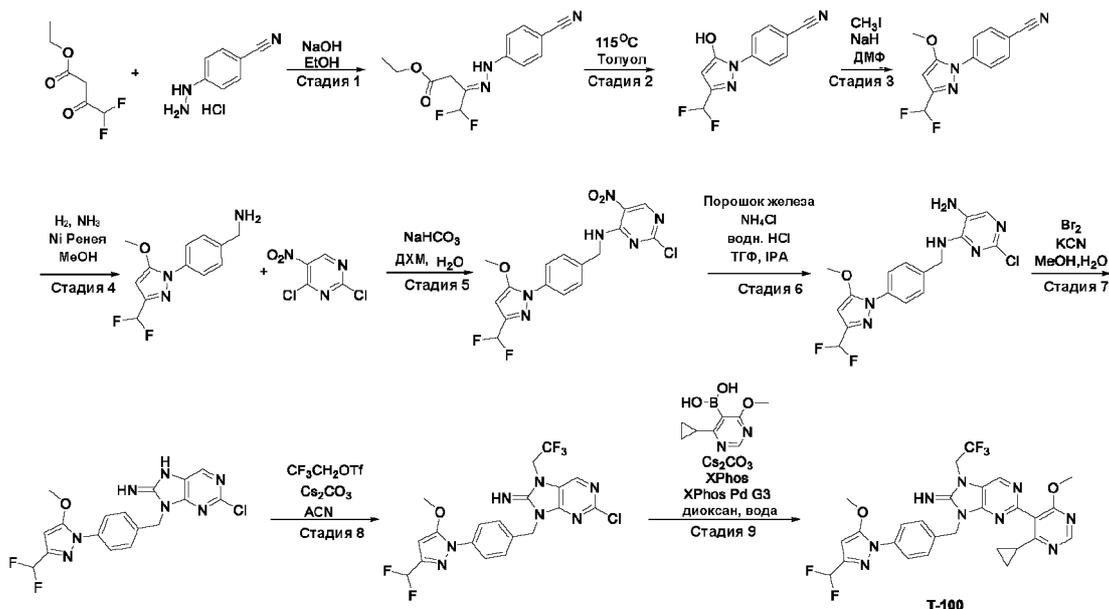
*Стадия 2: Синтез 2-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имида*

**[1280]** 2-Хлор-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (29,0 мг, 59,2 мкмоль), (4,6-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (10,0 мг, 59,2 мкмоль), трехосновный фосфат калия (37,0 мг, 178 мкмоль) и RuPhos Pd G4 (2,5 мг, 3,0 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (10 мл) и воды (2,5 мл) в инертной атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Безводный сульфат натрия и SiliaMetS® димеркаптотриазин (30 мг) добавляли в атмосфере аргона к смеси. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 20-45% воды – MeCN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-9-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имида (15,7 мг, 26,5 мкмоль, выход 44,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,74 (с, 3H), 3,84 (с, 6H), 4,75 – 5,01 (м, 2H), 5,04 – 5,22 (м, 2H), 6,99 – 7,09 (м, 1H), 7,46 – 7,52 (м, 2H), 7,64 – 7,70 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,24 – 8,31 (м, 1H), 8,55 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 594,20; найдено 594,4.

### Пример T-100



*Стадия 1: Синтез этил-3-[(4-цианофенил)гидразоно]-4,4-дифторбутаноата*

**[1281]** К раствору 4-гидразинобензонитрила (5,00 г, 29,5 ммоль, HCl) в EtOH (100 мл) добавляли гидроксид натрия (1,18 г, 29,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. К полученной смеси добавляли этил-4,4-дифтор-3-оксо-бутаноат (4,90 г, 29,5 ммоль) в EtOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил-3-[(4-цианофенил)гидразоно]-4,4-дифтор-бутаноата (5,00 г, 17,8 ммоль, выход 60,3%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: расчит. 282,11; найдено 282,07

*Стадия 2: Синтез 4-[3-(дифторметил)-5-гидрокси-пиразол-1-ил]бензонитрила*

**[1282]** Раствор этил-3-[(4-цианофенил)гидразоно]-4,4-дифтор-бутаноата (5,00 г, 17,8 ммоль) и толуол-4-сульфоновой кислоты (61,2 мг, 356 мкмоль) растворяли в толуоле (50 мл) и перемешивали при 115 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением 4-[3-(дифторметил)-5-гидрокси-пиразол-1-ил]бензонитрила (4,00 г, 17,0 ммоль, выход 95,7%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,79 (с, 1H), 6,88 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,93 – 7,97 (м, 4H), 12,70 (шир., 1H)

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: расчит. 236,07; найдено 235,0.

*Стадия 3: Синтез 4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]бензонитрила*

**[1283]** Гидрид натрия (896 мг, 23,4 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) суспендировали в ДМФА (50 мл) при 0 °С. 4-[3-(Дифторметил)-5-гидрокси-пиразол-1-ил]бензонитрил (5,00 г, 21,3 ммоль) добавляли к смеси при той же температуре с последующим добавлением иодметана (3,02 г, 21,3 ммоль, 1,32 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент гексан-МТБЕ) с получением 4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]бензонитрила (1,21 г, 4,90 ммоль, выход 22,8%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,02 (с, 3H), δ 5,93 (с, 1H), 6,58 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,72 (д, 2H), 7,90 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: рассчит. 250,23; найдено 250,00

*Стадия 4: Синтез [4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метанамина*

**[1284]** Раствор 4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]бензонитрила (1,21 г, 4,90 ммоль) в метанольном растворе аммиака (20 мл, прибл. 2-3% масс.) гидрировали с никелем Ренея (855 мг) при 50 бар при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток повторно очищали в хлороформе (50 мл). Полученный раствор фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением [4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метанамина (0,50 г, 2,00 ммоль, выход 40,7%) в виде желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,85 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), δ 6,20 (с, 1H), 6,78 – 7,06 (м, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,54 (д, 2H)

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: рассчит. 254,11; найдено 254,05

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-N-[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-тимидин-4-амина*

**[1285]** Раствор гидрокарбоната натрия (332 мг, 4,00 ммоль) в воде (10 мл) добавляли к перемешиваемому раствору [4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метанамина (0,50 г, 2,00 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °С. К полученной смеси добавляли раствор 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (382 мг, 2,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5,5 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при

пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (0,63 г, 1,53 ммоль, выход 77,7%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: рассчит. 411,08; найдено 411,0.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1286]** Порошок железа (545,36 мг, 9,76 ммоль, 69,38 мкл) порциями добавляли к перемешиваемой смеси 2-хлор-N-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (573 мг, 1,39 ммоль) и хлорида аммония (746 мг, 14,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) и ИПС (15 мл) с последующим добавлением соляной кислоты (590 мкл, 36% масс. водн. раствор). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали ИПС (20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток гасили водн. раствором карбоната калия (20 мл, 10% масс.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (60 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (496 мг, 1,30 ммоль, выход 93,4%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: рассчит. 381,11; найдено 381,2.

*Стадия 7: Синтез 2-хлор-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина*

**[1287]** К перемешиваемому раствору молекулярного брома (2,42 г, 15,1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор цианида калия (985,06 мг, 15,13 ммоль) в воде (2 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Раствор 2-хлор-N4-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (576 мг, 1,50 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли к смеси одной порцией. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Растворители удаляли упариванием в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (80 мл) и 10% водн. раствором карбоната калия (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7H-пурин-8-имина (560 мг, 1,4 ммоль, выход 91,23%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: рассчит. 406,10; найдено 406,09

*Стадия 8: Синтез 2-хлор-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1288]** 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (412 мг, 1,8 ммоль, 256 мкл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 2-хлор-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (480 мг, 1,20 ммоль) и карбоната цезия (771 мг, 2,40 ммоль) в АСН (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин, 20-50% воды + FA (0,1% об.) - АСН + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (76,0 мг, 156 мкмоль, выход 13,2%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: рассчит. 488,12; найдено 488,0.

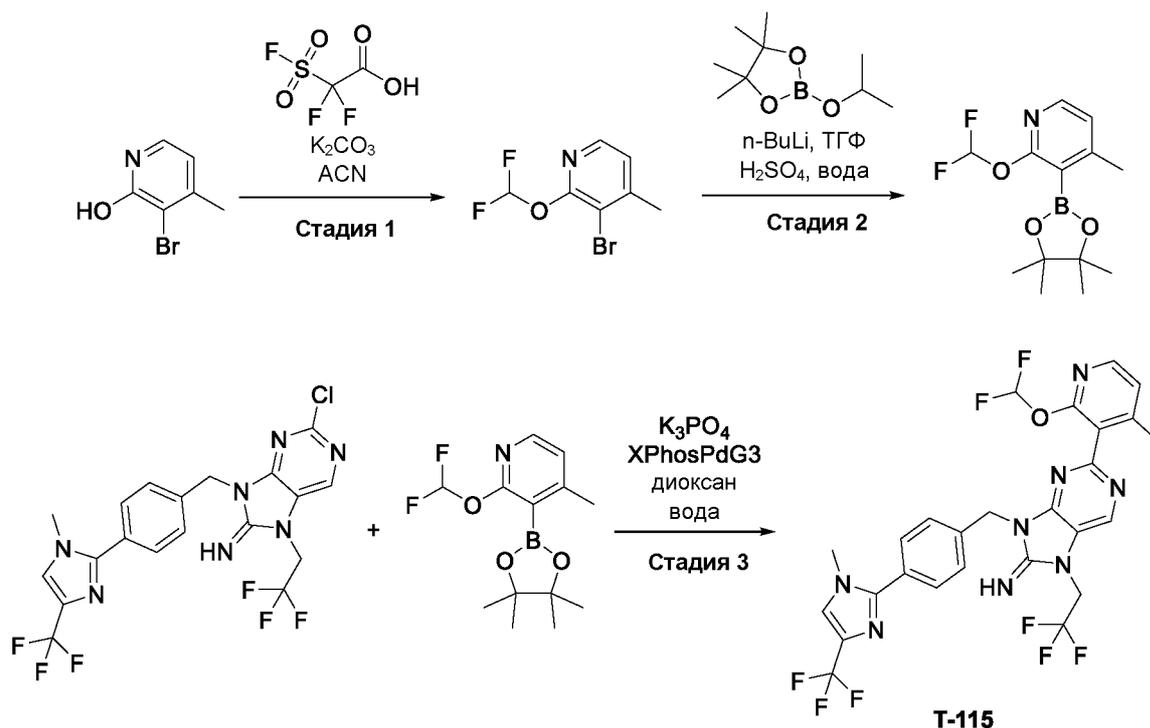
*Стадия 8: Синтез 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1289]** 2-Хлор-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (75,0 мг, 154 мкмоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (59,7 мг, 307 мкмоль), карбонат цезия (150 мг, 461 мкмоль) и XPhos Pd G3 (6,51 мг, 7,69 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в инертной атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин, 40-80% воды – MeOH, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge VEN C18 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-[[4-[3-(дифторметил)-5-метокси-пиразол-1-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (35,7 мг, 59,4 мкмоль, выход 38,6%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,77 – 0,84 (м, 2H), 0,96 – 1,02 (м, 2H), 1,63 – 1,70 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,75 – 5,02 (м, 2H), 5,04 – 5,22 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 6,90 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,04 – 7,12 (м, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,52 – 7,59 (м, 2H), 8,28 – 8,36 (м, 1H), δ 8,62 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>m/z: рассчит. 602,23; найдено 602,00.

### Пример T-115



*Стадия 1: Синтез 3-бром-2-(дифторметокси)-4-метил-пиридина*

**[1290]** 2,2-Дифтор-2-фторсульфонил-уксусную кислоту (1,04 г, 5,85 ммоль) и карбонат калия (1,52 г, 11,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-бром-4-метил-пиридин-2-ола (1,00 г, 5,32 ммоль) в ACN (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали МТВЕ (20 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (10 мл) сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-2-(дифторметокси)-4-метил-пиридина (1,20 г, 5,04 ммоль, выход 94,8%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,43 (с, 3H), 6,95 (д, 1H), 7,42 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,93 (д, 1H).

*Стадия 2: Синтез 2-(дифторметокси)-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина*

**[1291]**  $n$ -Бутиллитий (5,76 ммоль, 2,4 мл, 2,5М в гексане) добавляли по каплям к предварительно охлажденному до  $-78^\circ C$  раствору 3-бром-2-(дифторметокси)-4-метил-пиридина (685 мг, 2,88 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,07 г, 5,76 ммоль) в ТГФ (9,50 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора  $NH_4Cl$  (25 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли,

промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(дифторметокси)-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (800 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ГХМС (ИЭР): [M]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 285,13; найдено 285

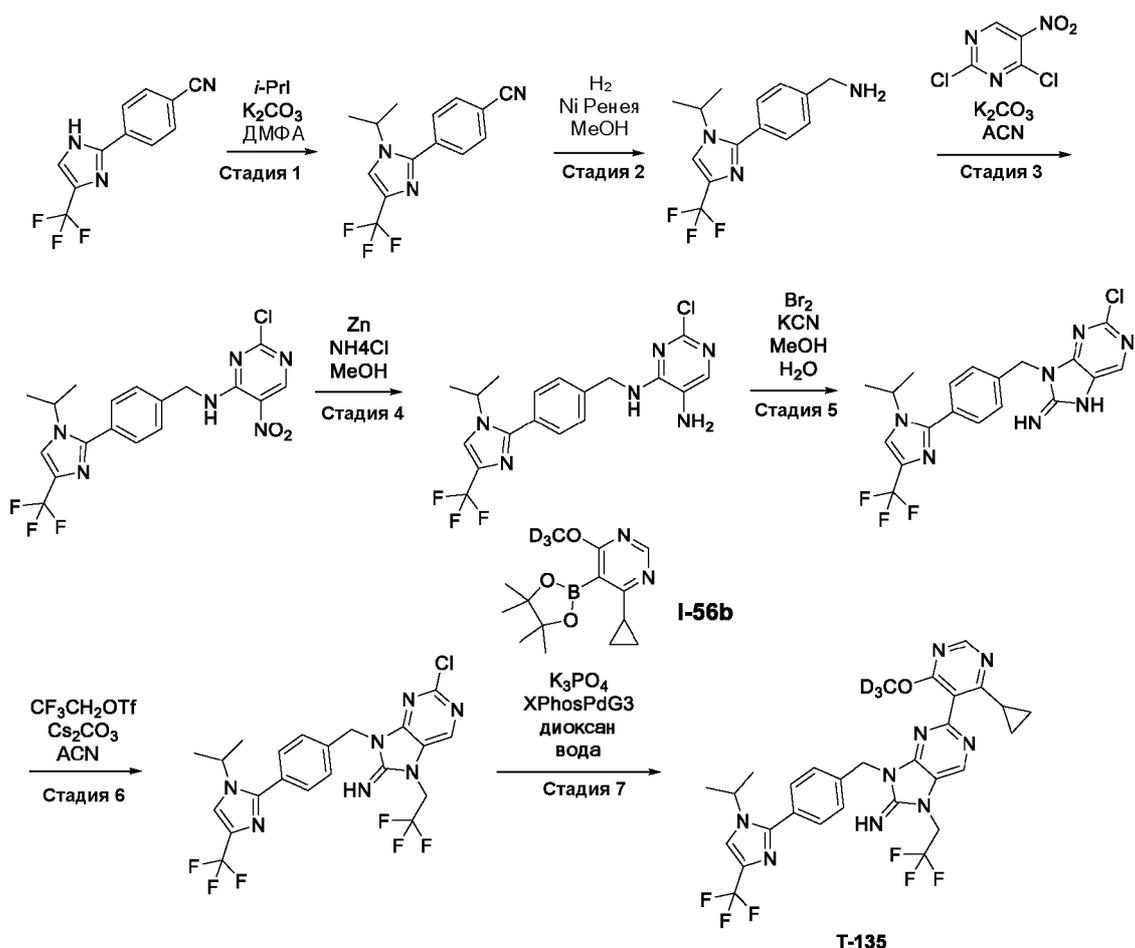
*Стадия 3: Синтез метил-2-(2-(дифторметокси)-4-метилпиридин-3-ил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8(9H)-имина*

**[1292]** 2-Хлор-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8(9H)-имин (50,0 мг, 102 мкмоль), 2-(дифторметокси)-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (58,2 мг, 204 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (65,0 мг, 306 мкмоль) и XPhos Pd G3 (6,05 мг, 7,15 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (4,0 мл) и воды (0,4 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли МТВЕ (5,0 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 20-45% ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: SunFire C18, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(2-(дифторметокси)-4-метилпиридин-3-ил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7H-пурин-8(9H)-имина (9,50 мг, 15,5 мкмоль, выход 15,2%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,08 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,77 – 5,05 (м, 2H), 5,06 – 5,24 (м, 2H), 7,05 – 7,14 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,68 (т, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7,90 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 – 8,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 613,20; найдено 613,2.

### **Пример T-135**



*Стадия 1: Синтез 4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила*

**[1293]** 4-[4-(Трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]бензонитрил (6,00 г, 25,3 ммоль), карбонат калия (8,74 г, 63,2 ммоль) и 2-иодпропан (12,9 г, 75,9 ммоль, 7,58 мл) смешивали в ДМФА (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 72 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в охлажденную льдом воду (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (300 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (5,00 г, 17,9 ммоль, выход 70,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,43 (д, 6H), 4,47 – 4,55 (м, 1H), 7,80 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 8,27 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 280,13; найдено 280,0.

*Стадия 2: Синтез 4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина*

**[1294]** Ni Ренея (700 мг) добавляли к раствору 4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (5,00 г, 17,9 ммоль) в MeOH (400 мл). Полученную смесь подвергли

гидрированию при 40 атм в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ДХМ (100 мл). Полученный раствор сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (5,00 г, 17,7 ммоль, выход 98,6%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,40 (д, 6H), 3,81 (с, 3H), 4,42 – 4,53 (м, 1H), 7,49 (с, 4H), 8,16 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 284,17; найдено 284,0.

*Стадия 3: Синтез 2-хлор-N-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина*

**[1295]** 2,4-Дихлор-5-нитро-пиримидин (3,57 г, 18,4 ммоль) и карбонат калия (3,66 г, 26,5 ммоль) добавляли в атмосфере аргона к раствору [4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (5,00 г, 17,7 ммоль) в ACN (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (7,00 г, 15,9 ммоль, выход 90,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 441,12; найдено 441,2.

*Стадия 4: Синтез 2-хлор-N4-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1296]** Хлорид аммония (12,7 г, 238 ммоль) и порошок цинка (6,23 г, 95,28 ммоль) последовательно добавляли в атмосфере аргона к раствору 2-хлор-N-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амина (7,00 г, 15,9 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (6,00 г, 14,6 ммоль, выход 92,0%) в виде коричневого твердого вещества,

которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 411,16; найдено 411,2.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1297]** Раствор цианида калия (6,75 г, 104 ммоль) в воде (20 мл) добавляли по каплям к раствору брома (16,4 г, 103 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Одной порцией к смеси добавляли раствор 2-хлор-N4-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (6,00 г, 14,6 ммоль) в MeOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент MTBE - метанол) с получением 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (3,80 г, 8,7 ммоль, выход 59,7%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 436,15; найдено 436,2.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1298]** 2,2,2--Трифторэтилтрифторметансульфонат (1,04 г, 4,47 ммоль, 644 мкл) добавляли к смеси 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (1,30 г, 2,98 ммоль) и карбоната цезия (2,43 г, 7,46 ммоль) в ACN (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 96 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 45мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc – гексан 9:1) с получением смеси требуемого продукта и изомерного 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-амин. Смесь подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 0-55% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100 x 19 мм, 5 мкм) с получением 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (100 мг, 193 мкмоль, выход 6,47%) и 2-хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-амин (250 мг, 483 мкмоль, выход 16,2%) в виде желтых твердых веществ.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 518,16; найдено 518,2.

Стадия 7: Синтез 2-[4-циклопропил-6-(тридейтериометокси)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина

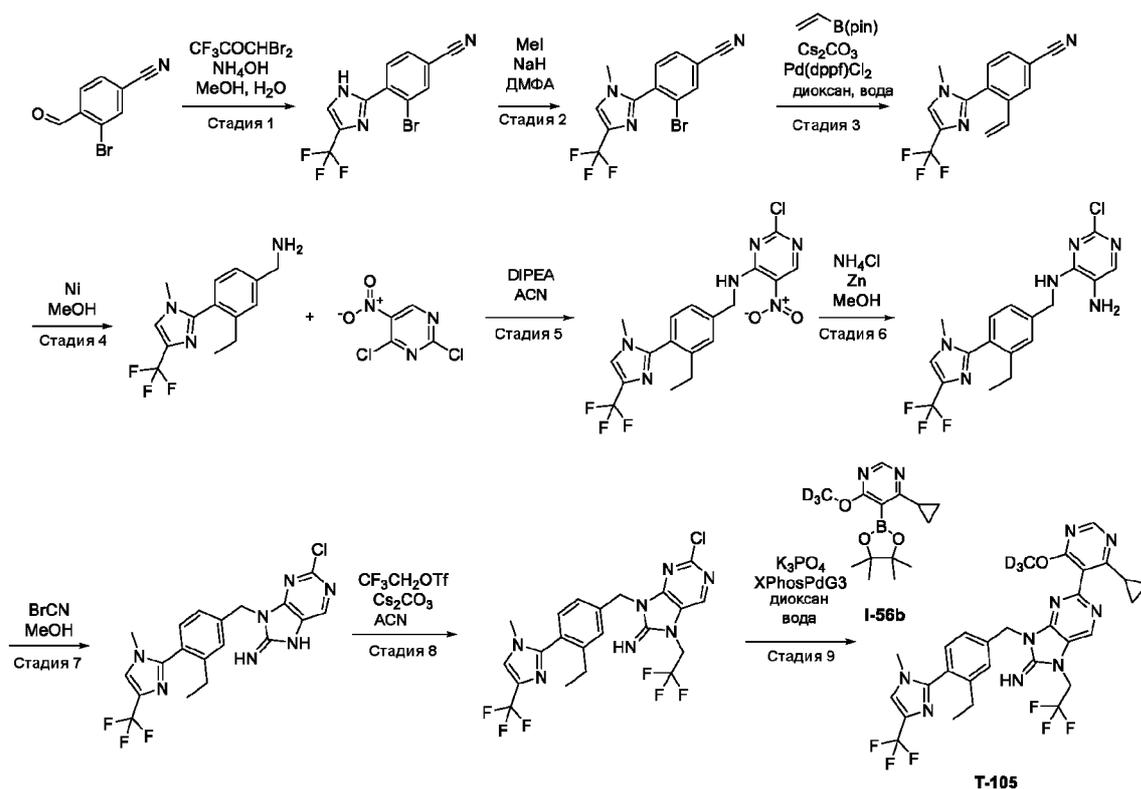
**[1299]** Синтез исходного 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(тридейтериометокси)пиримидина описан с помощью промежуточного соединения 5б.

**[1300]** 2-Хлор-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (34,5 мг, 67,2 мкмоль), 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(тридейтериометокси)пиримидин (75,0 мг, 269 мкмоль), безводный трехосновный фосфат калия (42,8 мг, 202 мкмоль) и XPhosPdG3 (5,69 мг, 6,72 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (600 мкл) и воды (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали водой (5,0 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-2-10 мин., 28-35-70% воды – ACN, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex C18 SMB100-5T, 100 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[4-циклопропил-6-(тридейтериометокси)пиримидин-5-ил]-9-[[4-[1-изопропил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (12,0 мг, 18,9 мкмоль, выход 28,2%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,80 – 0,85 (м, 2H), 0,98 – 1,03 (м, 2H), 1,39 (д, 2H), 1,67 – 1,73 (м, 1H), 4,39 – 4,45 (м, 1H), 4,79 – 5,04 (м, 2H), 5,10 – 5,27 (м, 2H), 7,08 – 7,13 (м, 1H), 7,49 – 7,55 (м, 4H), 8,16 (с, 1H), 8,32 – 8,38 (м, 1H), 8,63 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 635,25; найдено 635,2.

### Пример T-105



*Стадия 1: Синтез 3-бром-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрила*

**[1301]** Смесь 3,3-дибром-1,1,1-трифтор-пропан-2-она (8,48 г, 31,42 ммоль) и ацетата натрия (5,39 г, 65,7 ммоль) в воде (25 мл) перемешивали при 100 °С в течение 45 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к раствору 3-бром-4-формил-бензонитрила (6,00 г, 28,6 ммоль) и гидроксида аммония (30 мл, 25% масс. в воде) в MeOH (160 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре, затем при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 50 мл. Образованный осадок фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc (300 мл). Полученный органический раствор промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент хлороформ - ацетонитрил) с получением 3-бром-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрила (3,00 г, 9,49 ммоль, выход 33,2%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 13,22 (шир., 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 315,97; найдено 315,9.

*Стадия 2: Синтез 3-бром-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила*

**[1302]** 3-Бром-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензонитрил (5,00 г, 15,8 ммоль)

растворяли в ДМФА (60 мл). Раствор охлаждали до 0 °С, затем несколькими порциями добавляли гидрид натрия (696 мг, 17,4 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С, затем одной порцией добавляли метилиодид (2,58 г, 18,2 ммоль, 1,13 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в смесь лед-вода (400 мл). Образованный твердый осадок фильтровали и повторно растворяли в EtOAc (300 мл). Полученный раствор промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрила (4,00 г, 12,1 ммоль, выход 76,6%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,51 (с, 3H), 7,75 (д, 1H), 8,00 – 8,05 (м, 2H), 8,42 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 329,99; найдено 330,0.

*Стадия 3: Синтез 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]-3-винил-бензонитрила*  
**[1303]** 3-Бром-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензонитрил (3,00 г, 9,09 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (2,80 г, 18,2 ммоль), карбонат цезия (7,40 г, 22,7 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-ДХМ (332 мг, 454 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (60 мл) и воды (3 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 48 ч. Аликвота показала наличие продукта (49%) и исходного бромиды (29%) по ЖХМС. Раствор перемешивали при 65 °С в течение еще 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc (150 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]-3-винил-бензонитрила (3,00 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 278,09; найдено 278,2.

*Стадия 4: Синтез [3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина*

**[1304]** Никель Ренея (220 мг) добавляли к раствору 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]-3-винил-бензонитрила (2,00 г, неочищенный) в MeOH (200 мл). Реакционную смесь гидрировали при 50 атм при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (2,10 г, неочищенный) в виде

коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,98 (т, 3H), 2,50 – 2,57 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 7,23 – 7,31 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,91 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 284,14; найдено 284,2.

*Стадия 5: Синтез 2-хлор-N-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амин*

**[1305]** DIPEA (1,15 г, 8,90 ммоль, 1,55 мл) добавляли к раствору [3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (2,10 г, неочищенный) и 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (1,44 г, 7,41 ммоль) в ACN (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл) и солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амин (2,80 г, 6,35 ммоль, выход 85,7%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 441,11; найдено 441,0.

*Стадия 6: Синтез 2-хлор-N4-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина*

**[1306]** Порошок цинка (2,49 г, 38,1 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-N-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-5-нитро-пиримидин-4-амин (2,80 г, 6,35 ммоль) и хлорида аммония (5,10 г, 95,3 ммоль) в MeOH (200 мл) в атмосфере аргона при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (400 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N4-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (2,30 г, 5,60 ммоль, выход 88,1%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,98 (т, 3H), 2,43 – 2,50 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 4,61 (д, 2H), 4,96 (с, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,40 – 7,44 (м, 2H), 7,91 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: рассчит. 411,13; найдено 411,0.

*Стадия 7: Синтез 2-хлор-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-*

*ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина*

**[1307]** ВгCN (1,78 г, 16,8 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-N4-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (2,30 г, 5,60 ммоль) в MeOH (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТВЕ (300 мл). Образованный твердый осадок фильтровали и распределяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиентное элюирование: хлороформ - метанол) с получением 2-хлор-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (800 мг, 1,84 ммоль, выход 32,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,98 (т, 3H), 2,43 – 2,50 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 5,34 (с, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,32 – 7,38 (м, 2H), 7,50 – 7,55 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,31 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 436,13; найдено 436,0.

*Стадия 8: Синтез 2-хлор-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

**[1308]** Карбонат цезия (336 мг, 1,03 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7Н-пурин-8-имина (300 мг, 688 мкмоль) в ACN (8,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (240 мг, 1,03 ммоль, 149 мкл) по каплям к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем твердые вещества отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (350 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 518,13; найдено 518.

*Стадия 9: Синтез 2-[4-циклопропил-6-(тридегитериометокси)пиримидин-5-ил]-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина*

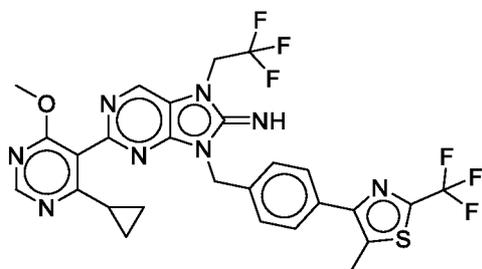
**[1309]** Синтез 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(тридейтериометокси)пиримидина (I-56b) описан с помощью промежуточного соединения 56.

**[1310]** 2-Хлор-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имин (350 мг, 676 мкмоль), 4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(тридейтериометокси)пиримидин (755 мг, 2,70 ммоль), безводный трехосновный фосфат калия (430 мг, 2,03 ммоль) и XPhosPdG3 (28,6 мг, 33,8 мкмоль) смешивали в дегазированной смеси диоксана (12 мл) и воды (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 14 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. SiliaMetS® димеркаптотриазин (100 мг) добавляли к полученному органическому слою. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке ВЭЖХ (0-2-10 мин., 28-35-45% воды – ACN, +0,1% об. 25% водн. NH<sub>3</sub>, скорость потока: 30 мл/мин, колонка: XBridge ВЕН C18 100 × 19 мм, 5 мкм), затем повторно очищали ВЭЖХ (2-10 мин, 3-10-90% воды + FA (0,1% об.) - ACN + FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex, 10 × 19 мм, 5 мкм) с получением 2-[4-циклопропил-6-(тридейтериометокси)пиримидин-5-ил]-9-[[3-этил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пурин-8-имина (51,0 мг, 80,4 мкмоль, выход 11,9%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79 – 0,83 (м, 2H), 0,91 (т, 3H), 0,97 – 1,01 (м, 2H), 1,62 – 1,67 (м, 1H), 2,41 (к, 2H), 3,43 (с, 3H), 4,75 – 5,25 (м, 4H), 6,98 – 7,15 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,33 (шир., 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 635,25; найдено 635,2.

### Пример T-128



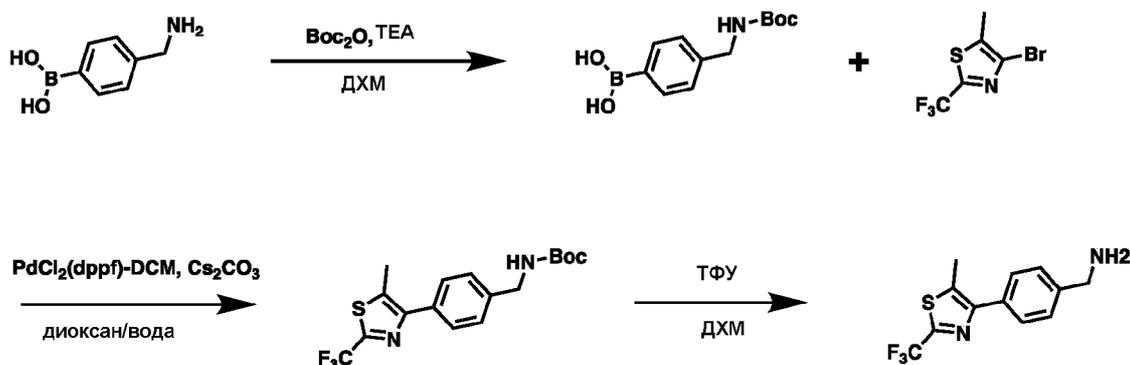
**[1311]** T-128 получали, используя метод, аналогичный описанному для примера T-095, за исключением того, что 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил)метанамин заменяли (4-(5-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-ил)фенил)метанамином.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78 – 0,85 (м, 2H), 0,97 – 1,10 (м, 2H), 1,65 – 1,70 (м, 1H),

2,61 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,78 – 4,85 (м, 1H), 4,97 – 5,04 (м, 1H), 5,10 (шир. с, 1H), 5,23 (шир. с, 1H), 7,04 – 7,13 (м, 1H), 7,45 – 7,52 (м, 2H), 7,62 – 7,66 (м, 2H), 8,27 – 8,37 (м, 1H), 8,63 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 621,2; найдено 621,2.

**[1312]** Синтез 4-(5-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-ил)фенил)метанамина



*Стадия 1: Синтез [4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]фенил]бороновой кислоты*

**[1313]** К перемешиваемому раствору [4-(аминометил)фенил]бороновой кислоты HCl соли (3 г, 16,01 ммоль, HCl) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли ТЕА (4,86 г, 48 ммоль) с последующим добавлением раствора трет-бутоксикарбонилтрет-бутилкарбоната (4,02 г, 18,4 ммоль, 4,2 мл) в течение периода 10 мин. Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при 0 °С, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор обрабатывали насыщенным водным раствором лимонной кислоты (25 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), воды (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, выход 92%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-ил]фенил]метил]карбамата*

К смеси [4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]фенил]бороновой кислоты (3,7 г, 11,79 ммоль) и 4-бром-5-метил-2-(трифторметил)тиазола (3,48 г, 14,15 ммоль) в смеси диоксан/вода (90 мл, 8:1) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (481 мг, 589 мкмоль) и карбонат цезия (11,52 г, 35,37 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания при 85 °С в течение 14 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли, а органическую фазу промывали водой (2 x 30 мл), фильтровали через диатомовую землю и концентрировали

при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (3,85 г, выход 88%), которое использовали без дополнительной очистки.

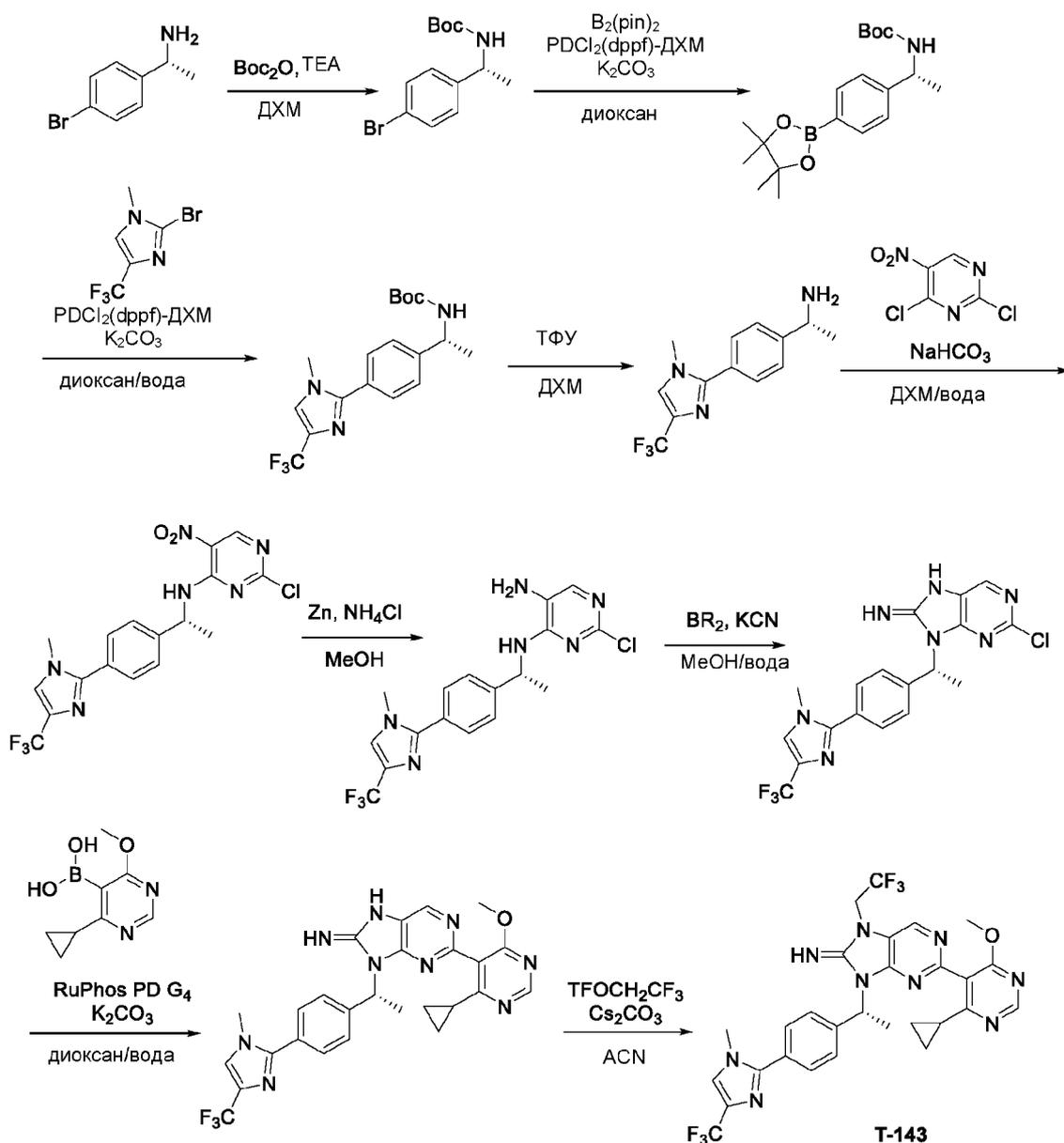
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (с, 9H), 2,62 (с, 3H), 4,35 (шир. с, 2H), 4,94 (шир. с, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,60 (д, 2H).

*Стадия 3: Синтез 4-(5-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-ил)фенил)метанамина*

*Трет-бутил-N-[[4-[5-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-ил]фенил]метил]карбамат* (3,85 г, 8,79 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). ТФУ (10 г, 87,9 ммоль, 6,77 мл) добавляли по каплям к полученному раствору. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор обрабатывали 30% водным раствором карбоната калия, а органическую фазу отделяли. Органическая фаза представляла собой 30% водный раствор карбоната калия (2 x 15 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме досуха с получением указанного в заголовке соединения (2,15 г, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,63 (с, 3H), 3,85 – 3,96 (м, 2H), 7,41 – 7,73 (м, 6H).

**Пример T-143**



*Стадия 1: Синтез трет-бутил(R)-(1-(4-бромфенил)этил)карбамат*

**[1314]** Триэтиламин (7,59 г, 7,9 ммоль, 10,45 мл) добавляли к раствору (R)-1-(4-бромфенил)этан-1-амин (10,0 г, 49,98 ммоль) в ДХМ (186 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и к ней добавляли трет-бутоксикарбонилтрет-бутилкарбонат (13,09 г, 59,98 ммоль) добавляли в токе аргона при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. Реакционный раствор выливали в воду (200 мл), а смесь экстрагировали ДХМ (200 мл). Органический слой последовательно промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (13 г, 87%) в виде твердого вещества.

*Стадия 2: Синтез трет-бутил(R)-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамата*

[1315] Трет-бутил(*R*)-(1-(4-бромфенил)этил)карбамат (5 г, 16,7 ммоль) добавляли к раствору бис(пинаколато)дибора (4,65 г, 18,32 ммоль), ацетата калия (3,27 г, 33 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса дихлорметана (1,36 г, 1,67 ммоль) в диоксане (200 мл). Реакционный сосуд затем вакуумировали и обратно наполняли аргоном трижды. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 48 ч, затем смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (8 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 348,3; найдено 371,0 [M+Na]<sup>+</sup>.

*Стадия 3: Синтез трет-бутил(*R*)-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)карбамата*

[1316] Диоксан (100 мл) и воду (5 мл) дегазировали 3х с последующим добавлением 2-бром-1-метил-4-(трифторметил)имидазола (5,28 г, 23,04 ммоль), трет-бутил(*R*)-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамата (8,00 г, 23 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1,88 г, 2,30 ммоль) и карбоната калия (6,37 г, 46 ммоль) добавляли в атмосфере аргона в атмосфере аргона при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергли очистке флэш-хроматографией (градиентное элюирование: гексан /этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 29%) в виде твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 300,1; найдено 247 [M-tBu].

*Стадия 4: Синтез (*R*)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-амина*

[1317] К перемешиваемому раствору трет-бутил(*R*)-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)карбамата (2,5 г, 6,77 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,72 г, 67,7 ммоль, 5,2 мл), а реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали 1 М NaOH (водн., 30 мл), затем экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,1 г), который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 270,1; найдено 270,2.

*Стадия 5: Синтез (*R*)-2-хлор-*N*-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-5-нитротиримидин-4-амина*

[1318] К перемешиваемому раствору (*R*)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-амина ТФУ соли (2,1 г, 5,48 ммоль) в ДХМ (20 мл) и гидрокарбоната натрия (3,28 г, 39 ммоль) в воде (10 мл) добавляли раствор 2,4-дихлор-5-нитро-пиримидина (6,31 г, 32,54 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям в течение 10 мин при 0 °С. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0 °С в течение 5,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), а водную фазу экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,45 г, выход 18%).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 427,1; найдено 427,0.

*Стадия 6: Синтез (R)-2-хлор-N4-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)пиримидин-4,5-диамина*

[1319] К раствору (*R*)-2-хлор-N-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-5-нитропиримидин-4-амина (2,45 г, 5,74 ммоль) и хлорида аммония (4,30 г, 80,4 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли цинк (2,25 г, 34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (2 x 50 мл) сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,05 г, выход 90%).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 397,1; найдено 397,0.

*Стадия 7: Синтез (R)-2-хлор-9-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имина*

[1320] Раствор цианида калия (1,23 г, 18,90 ммоль) в воде (20 мл) при медленном добавлении к охлажденной при 0 °С перемешанной смеси брома (3,02 г, 18,90 ммоль) в MeOH (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. К указанной выше смеси медленно добавляли раствор (*R*)-2-хлор-N4-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)пиримидин-4,5-диамина (2,5 г, 6,30 ммоль) в воде (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в MeOH (30 мл), фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 38%).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 422,1; найдено 422,0.

*Стадия 8: Синтез (R)-2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имина*

[1321] Диоксан (20 мл) и воду (0,5 мл) дегазировали 3x с последующим добавлением (*R*)-2-

хлор-9-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имина (0,5 г, 1,19 ммоль), (4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)бороновой кислоты (670 мг, 3,56 ммоль), RuPhos Pd G4 (101 мг, 118 мкмоль) и карбоната калия (328 мг, 2,37 ммоль) в атмосфере аргона в атмосфере аргона при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,6 г), который использовали далее без дополнительных манипуляций.

ЖХМС (ИЭР):  $[M+H]^+$  m/z: рассчит. 536,2; найдено 536,0.

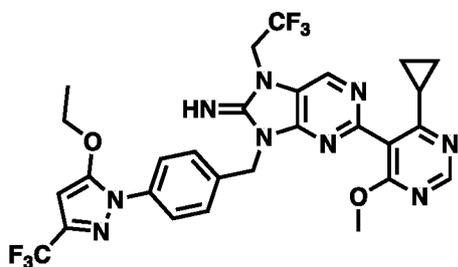
*Стадия 9: Синтез (R)-2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имина*

**[1322]** 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (286 мг, 1,23 ммоль, 178 мкл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии (R)-2-(4-циклопропил-6-метокси-пиримидин-5-ил)-9-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-имина (0,6 г, 1,12 ммоль) и карбоната цезия (438 мг, 1,34 ммоль) в MeCN (15 мл) и оставляли перемешиваться при 90 °С в течение 12 ч. Затем реакционную смесь упаривали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (градиентное элюирование: 30-45% 0,1% NH<sub>4</sub>OH (водн.) в ACN /вода) с получением указанного в заголовке соединения (18,9 мг, выход 2,7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,74 – 0,84 (м, 2H), 0,96 – 0,98 (м, 2H), 1,65 – 1,69 (м, 1H), 1,95 (д, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,76 – 4,83 (м, 1H), 4,90 – 4,99 (м, 1H), 5,84 – 5,93 (м, 1H), 6,9-7,1 (м, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,28 – 8,36 (м, 1H), 8,6 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР):  $[M+H]^+$  m/z: рассчит. 618,2; найдено 618,2.

#### Пример T-114



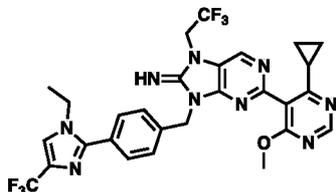
T-114 получали, используя метод, аналогичный описанному для примера T-117, за исключением того, что 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенилметанамин заменяли 4-(5-этокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенилметанамин.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78 – 0,83 (м, 2H), 0,97 – 1,07 (м, 2H), 1,31 (т, 3H), 1,64 –

1,69 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 4,24 (к, 2H), 4,79 (шир. с, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 5,07 (шир. с, 1H), 5,20 (шир. с, 1H), 6,42 (с, 1H), 7,06 – 7,09 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,59 (д, 2H), 8,31 – 8,34 (м, 1H), 8,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 634,2; найдено 634,2.

### Пример T-132

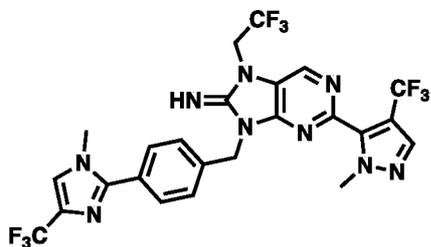


[1323] T-132 получали, используя метод, аналогичный описанному для примера T-095, за исключением того, что 4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамин заменяли (4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанамином.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,78 – 0,85 (м, 2H), 0,96 – 1,15 (м, 2H), 1,32 (т, 3H), 1,65 – 1,70 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 4,05 (к, 2H), 4,80 – 5,05 (м, 2H), 5,12 (шир. с, 1H), 5,24 (шир. с, 1H), 7,13 – 7,23 (м, 1H), 7,47 – 7,50 (м, 2H), 7,55 – 7,61 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,31 – 8,35 (м, 1H), 8,61 – 8,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 618,2; найдено 618,2.

### Пример T-101



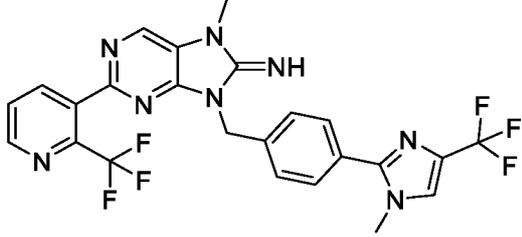
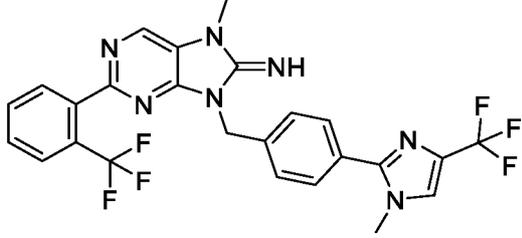
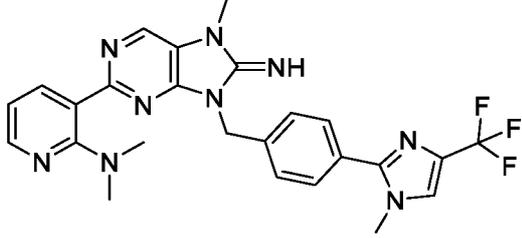
[1324] T-101 получали, используя метод, аналогичный описанному для примера T-130, за исключением того, что 1-изопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол заменяли (1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)-1H-пиразолом).

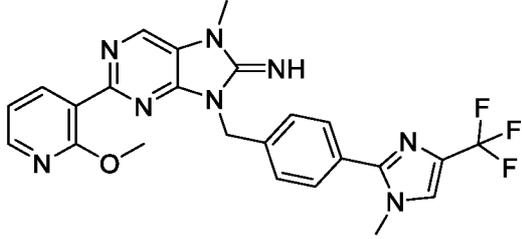
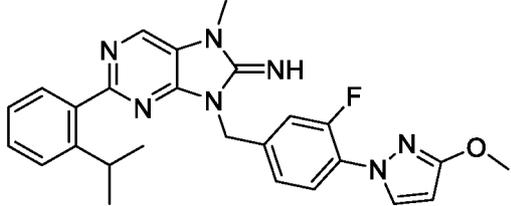
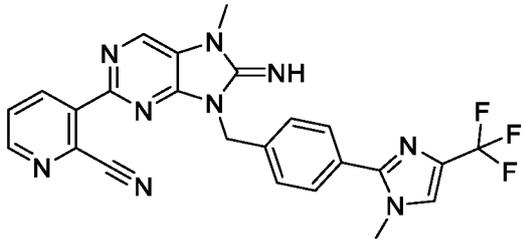
<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,73 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,83 (шир. с, 1H), 5,05 (шир. с, 1H), 5,15 (шир. с, 1H), 5,23 (шир. с, 1H), 7,22 – 7,25 (м, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,89 (с, 2H), 8,39 (д, 1H).

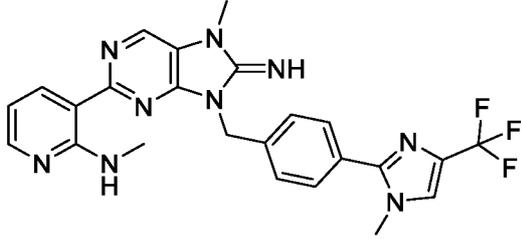
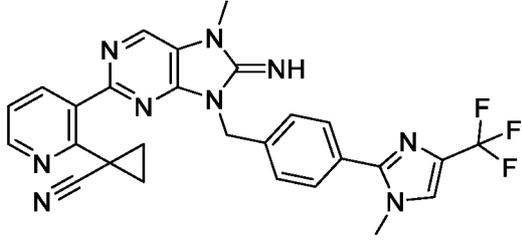
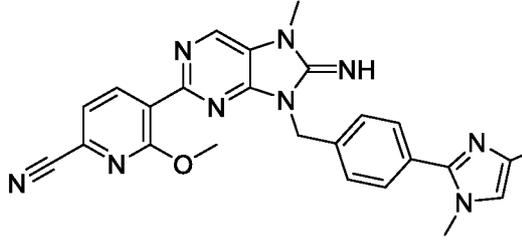
ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 604,2; найдено 604,0.

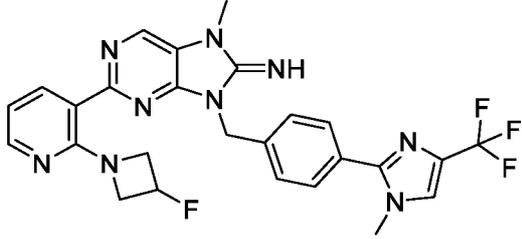
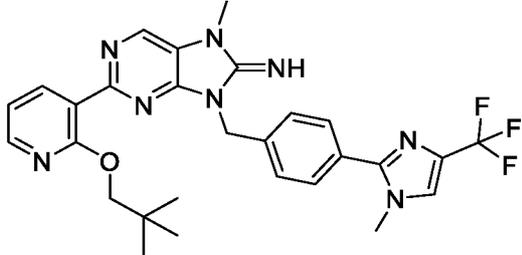
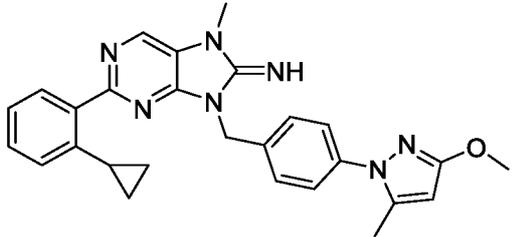
[1325] Соединения в таблице 2 получали в соответствии с одной или более общими схемами.

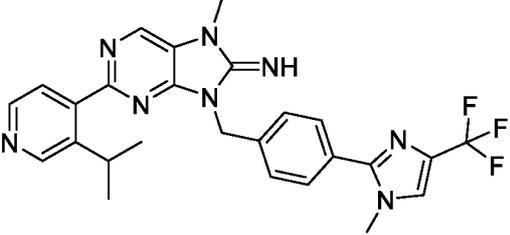
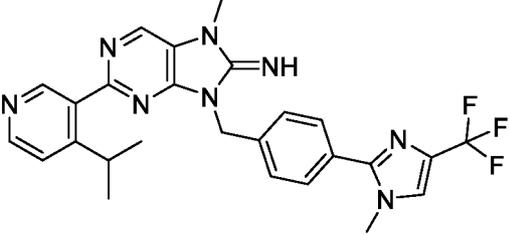
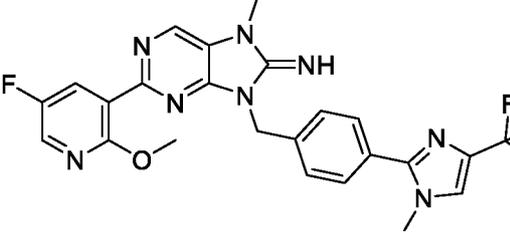
Таблица 2. Дополнительные соединения и экспериментальные данные

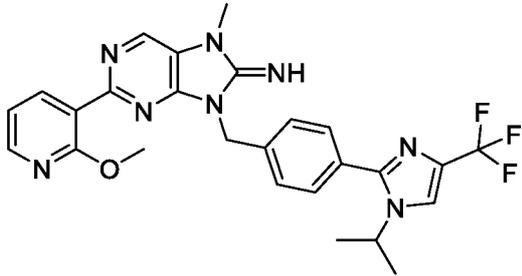
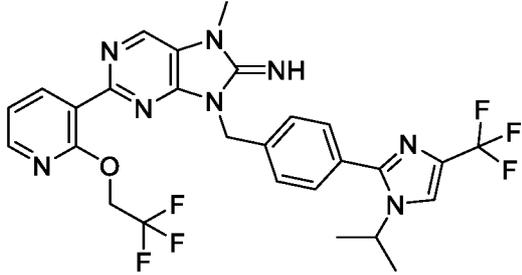
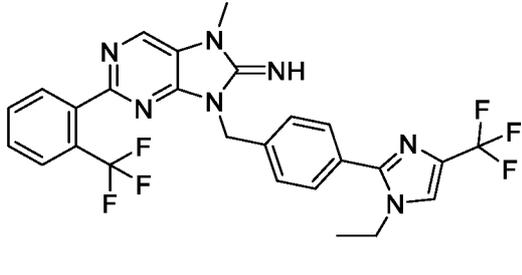
Соед. №	Структура	Соответствующая схема(ы)
Т-025	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 3,36 – 3,42 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 5,07 – 5,27 (м, 2H), 6,59 – 6,70 (м, 1H), 7,42 – 7,54 (м, 2H), 7,62 – 7,71 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,23 – 8,33 (м, 1H), 8,80 (д, 1H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 533,18; найдено 533,2</p>	1, 15
Т-045	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 3,35 – 3,41 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,06 – 5,24 (м, 2H), 6,54 – 6,62 (м, 1H), 7,45 – 7,51 (м, 2H), 7,60 – 7,69 (м, 3H), 7,70 – 7,75 (м, 2H), 7,79 – 7,86 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,19 – 8,30 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 532,19; найдено 532,2</p>	1, 15
Т-034	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 2,62 (с, 6H), 3,33 – 3,38 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,04 – 5,23 (м, 2H), 6,42 – 6,63 (м, 1H), 6,73 (дд, 1H), 7,47 – 7,54 (м, 2H), 7,64 – 7,72 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,13 – 8,20 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 508,24; найдено 508,2</p>	1, 15

Соед. №	Структура	Соответствующая схема(ы)
Т-090	 <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,33 – 3,41 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 5,06 – 5,24 (м, 2H), 6,46 – 6,62 (м, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 8,14 – 8,25 (м, 3H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 495,20; найдено 495,2</p>	1, 15
Т-074	 <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,05 (д, 6H), 3,34 – 3,47 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 5,05 – 5,14 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 6,46 – 6,58 (м, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,66 – 7,73 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,18 – 8,29 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 472,25; найдено 472,2</p>	1, 13, 15
Т-050	 <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,34 – 3,43 (м, 3H), 3,71 (с, 3H), 5,13 – 5,30 (м, 2H), 6,67 – 6,73 (м, 1H), 7,53 – 7,60 (м, 2H), 7,61 – 7,67 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,26 – 8,36 (м, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,76 (д, 1H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 490,17; найдено 490,2</p>	1, 15

Соед. №	Структура	Соответствующая схема(ы)
Т-075	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 2,95 – 3,00 (м, 3H), 3,32 – 3,40 (м, 3H), 3,71 (с, 3H), 5,14 – 5,30 (м, 2H), 6,55 – 6,69 (м, 2H), 7,47 – 7,57 (м, 2H), 7,64 – 7,70 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,08 – 8,22 (м, 2H), 8,52 – 8,57 (м, 1H), 9,23 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 494,22; найдено 494,0</p>	1, 14, 15
Т-041	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1,41 – 1,51 (м, 4H), 3,42 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 5,17 – 5,33 (м, 2H), 6,62 (шир., 1H), 7,47 – 7,53 (м, 3H), 7,66 (д, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,57 (д, 1H). ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 530,22; найдено 530,0</p>	1, 15
Т-085	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 3,33 – 3,42 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 5,06 – 5,24 (м, 2H), 6,58 – 6,73 (м, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,66 – 7,72 (м, 2H), 7,75 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,17 – 8,30 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 520,19; найдено 520,2</p>	1, 15

Соед. №	Структура	Соответствующая схема(ы)
T-023	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 3,35 – 3,41 (м, 3H), 3,62 – 3,77 (м, 5H), 3,85 – 4,00 (м, 2H), 5,10 – 5,32 (м, 3H), 6,49 – 6,60 (м, 1H), 6,82 (дд, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,77 (дд, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H), 8,21 (шир., 1H). ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 538,23; найдено 538,2</p>	1, 14, 15
T-064	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0,87 (с, 9H), 3,38 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 6,55 – 6,87 (шир., 1H), 7,03 (дд, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 8,16 (дд, 1H), 8,26 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 551,28; найдено 551,2</p>	1, 14, 15
T-020	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0,45 – 0,51 (м, 2H), 0,60 – 0,68 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,36 – 2,48 (м, 1H), 3,36 – 3,44 (м, 3H), 3,77 (с, 3H), 5,05 – 5,21 (м, 2H), 5,75 (с, 1H), 6,44 – 6,56 (м, 1H), 6,97 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,24 – 7,32 (м, 1H), 7,35 – 7,47 (м, 4H), 7,56 (д, 1H), 8,16 – 8,29 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: рассчит. 466,26; найдено 466,2</p>	1, 13, 15

Соед. №	Структура	Соответствующая схема(ы)
T-096	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1,12 – 1,16 (м, 6H), 3,35 – 3,40 (м, 3H), 3,53 – 3,60 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 5,09 – 5,24 (м, 2H), 6,55 – 6,70 (м, 1H), 7,43 – 7,50 (м, 3H), 7,64 – 7,70 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,21 – 8,31 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,64 (с, 1H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: расчит. 507,25; найдено 507,2</p>	1, 15
T-035	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1,10 (д, 6H), 3,34 – 3,42 (м, 3H), 3,52 – 3,61 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 5,09 – 5,24 (м, 2H), 6,52 – 6,65 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,40 – 7,50 (м, 2H), 7,63 – 7,70 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,21 – 8,32 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,68 (с, 1H).</p> <p>ЖХМС (ИЭР): <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> m/z: расчит. 507,25; найдено 507,0</p>	1, 15
T-013	 <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 3,33 – 3,40 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 5,10 – 5,24 (м, 2H), 6,54 – 6,65 (м, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,66 – 7,72 (м, 2H), 7,90 – 7,97 (м, 2H), 8,19 – 8,27 (м, 2H).</p>	1, 15

Соед. №	Структура	Соответствующая схема(ы)
	ЖХМС (ИЭР): [M+H] <sup>+</sup> m/z: рассчит. 513,19; найдено 513.	
T-037	 <p data-bbox="336 680 1153 887"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (д, 6H), 3,32 – 3,40 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,39 – 4,50 (м, 1H), 5,07 – 5,25 (м, 2H), 6,48 – 6,61 (м, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,50 – 7,64 (м, 4H), 7,98 (дд, 1H), 8,14 – 8,27 (м, 3H).</p> <p data-bbox="336 904 1153 943">ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 523,24; найдено 523,2</p>	1, 15
T-031	 <p data-bbox="336 1290 1153 1440"><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,35 (д, 6H), 3,36 (с, 3H), 4,37 – 4,46 (м, 1H), 5,01 (к, 2H), 5,03 – 5,26 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 7,19 – 7,24 (м, 1H), 7,49 (с, 4H), 8,11 – 8,29 (м, 4H).</p> <p data-bbox="336 1458 1153 1496">ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 591,23; найдено 591,2</p>	1, 15
T-057	 <p data-bbox="336 1805 1153 2011"><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (т, 3H), 3,33 – 3,41 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,04 (к, 2H), 5,10 – 5,24 (м, 2H), 6,48 – 6,60 (м, 1H), 7,07 (дд, 1H), 7,56 – 7,66 (м, 4H), 7,95 – 8,06 (м, 2H), 8,17 – 8,26 (м, 2H).</p> <p data-bbox="336 2029 1153 2067">ЖХМС (ИЭР): [M+H]<sup>+</sup> m/z: рассчит. 509,22; найдено 509,2</p>	1, 15

## **Биологический пример 1. Измерение ингибирования деубиквитиназной активности иллюстративными примерами соединений**

[1326] Деубиквитиназную активность USP1-UAF1 измеряли с использованием убиквитин-родамина 110 в качестве субстрата. Расщепление амидной связи между родамином и С-концевым глицином пептида убиквитина приводит к образованию родамина 110-Gly, что приводит к усилению сигнала флуоресценции. Буфер для анализа состоял из 50 мМ HEPES (pH 7,0), 1% ДМСО, 0,01% бычьего сывороточного альбумина, 1 мМ ТСЕР, 0,005% Твин-20. Общий объем анализа составил 20  $\mu$ л.

[1327] Соединения, изображенные ниже, растворяли в исходном растворе 10 мМ ДМСО, и ингибирование фермента измеряли в формате «доза-ответ» с максимальной концентрацией 10  $\mu$ М в лунке для окончательного анализа. 10  $\mu$ л ферментной буферной смеси, состоящей из 1 нМ USP1-UAF1 в аналитическом буфере, описанном выше, добавляли к соединениям и инкубировали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. 10  $\mu$ л смеси субстратов, состоящей из 200 нМ убиквитина-Rho110, добавляли для инициации деубиквитиназной реакции, катализируемой USP1/UAF1. Конечную интенсивность флуоресценции продукта деубиквитиназы USP1/UAF1, родамина 110-Gly, измеряли при возбуждении 480 нм/эмиссии 540 нм.

[1328] Процент активности рассчитывали путем нормализации интенсивности флуоресценции для контрольных лунок с использованием следующих уравнений: % активности =  $100 * ((FI_{\text{наблюдаемая}} - \text{мин}) / (\text{макс} - \text{мин}) - 1)$ , где наблюдаемая FI представляет собой интенсивность флуоресценции, считанную из образцов интересующего соединения, мин и макс представляет собой интенсивность флуоресценции образцов контрольной лунки, состоящих из 1 мМ известного ингибиторного зонда USP1-UAF1 ML-323 и контроля ДМСО, соответственно. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием стандартного соответствия доза-эффект в Genedata Screener®, где верхнее и нижнее значения были зафиксированы на 0 и -100, соответственно.

## **Биологический пример 2. Анализ жизнеспособности клеток**

[1329] Для анализа краткосрочной жизнеспособности клетки высевали в трех экземплярах в 384-луночные планшеты за день до добавления соединения. Клетки инкубировали в течение 10 дней с ДМСО и увеличивающейся концентрацией соединений. Жизнеспособность клеток определяли в конце анализа с использованием люминесцентного анализа Cell Titer-Glo (Promega) в соответствии с инструкциями производителя с использованием планшет-ридера EnVision (Perkin Elmer). Измеренные значения нормализовали с использованием контрольных лунок ДМСО (100%) и контроля полного

уничтожения клеток (0%; 10 мкМ MG132).

**[1330]** Для долгосрочных анализов образования колоний клетки высевали в 12-луночные или 6-луночные планшеты с очень низкой плотностью за день до добавления соединения. Клетки инкубировали в течение 7-21 дня, в зависимости от времени удвоения клеточной линии, с ДМСО и увеличивающейся концентрацией соединений. Среду, содержащую свежее соединение, пополняли каждые 3-4 дня. В конце инкубационного периода клетки окрашивали 0,1% раствором кристаллического фиолетового в 10% метаноле в течение 10 минут при комнатной температуре. Окрашенные планшеты сканировали и количественно оценивали с помощью системы визуализации Li-Cor Odyssey.

#### Другие варианты осуществления

**[1331]** В тексте формулы изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, применяются или имеют отношение к определенному продукту или способу, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Изобретение включает в себя варианты осуществления изобретения, в которых ровно один член группы присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу. Изобретение включает в себя варианты осуществления изобретения, в которых более чем один из группы членов присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу.

**[1332]** Кроме того, описание охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, положений и описательных терминов из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт. Например, любой пункт, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте, который зависит от того же базового пункта. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также описывается и любой элемент(ы) можно удалить из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда изобретение или объекты изобретения обозначаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты осуществления изобретения или объекты изобретения состоят или состоят в основном из таких элементов и/или признаков. Для простоты данные варианты осуществления изобретения не были конкретно изложены *в тех же выражениях* в данном документе. Также отмечается, что термины «содержащий» и «состоящий из» предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускают включение дополнительных

элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражаются как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в разных вариантах осуществления изобретения, до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно следует иное.

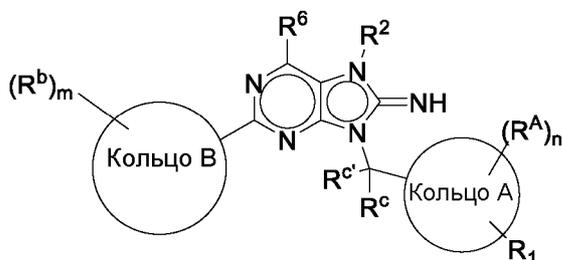
**[1333]** Эта заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены сюда путем ссылки. Если существует конфликт между любой из включенных ссылок и данным описанием, то действует описание. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления, описанный в данном документе, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления изобретения считаются известными для специалиста в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления данного изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан ли он с существованием уровня техники.

**[1334]** Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных здесь. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных здесь, не ограничивается приведенным выше описанием, а скорее соответствует изложенным в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема, описанного в данном документе, как определено в нижеприведенной формуле изобретения.

## Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер;

где:



Формула (I)

кольцо В представляет собой 5-6-членный моноциклический арил или гетероарил;  
кольцо А выбрано из C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл;

R<sup>2</sup> выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила и арилалкила, причем каждый водород алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксилалкила и арилалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия;

R<sup>6</sup> выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, 6-10-членного гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a6</sup>, -N(R<sup>a6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a6</sup>, -C(=O)OR<sup>a6</sup>, -NR<sup>a6</sup>C(=O)R<sup>a6</sup>, -NR<sup>a6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, -C(=O)N(R<sup>a6</sup>)<sub>2</sub> и -OC(=O)N(R<sup>a6</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

каждый R<sup>a6</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый R<sup>A</sup> независимо выбран из -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, -OR<sup>A1</sup>, -N(R<sup>A1</sup>)<sub>2</sub>;

каждый R<sup>A1</sup> независимо выбран из H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкила;

каждый  $R^b$  независимо выбран из D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксипалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила,  $-OR^{b1}$ ,  $-N(R^{b1})_2$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $-C(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{b1})_2$ ,  $-S(=O)R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-SR^{b1}$ ,  $-S(=O)(=NR^{b1})R^{b1}$ ,  $-NR^{b1}S(=O)_2R^{b1}$  и  $-S(=O)_2N(R^{b1})_2$  или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный карбоциклил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый алкил, карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил из  $R^b$  необязательно замещен в любой доступном положении;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из H,  $-D$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила и  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $R^c$  и  $R^{c'}$  могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $-C_3-C_9$  циклоалкила или карбонила;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

m равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где m равно 1 или 2.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^b$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксипалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $-OR^{b1}$  и  $-N(R^{b1})_2$ , или 2  $R^b$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный карбоциклил или 4-7-членный гетероциклил, где каждый арил, алкил, карбоциклил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена или  $-Me$ , и при этом каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть независимо заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $-C_3-C_9$  циклоалкила.

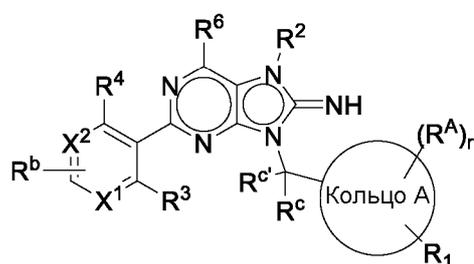
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^b$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-F$ ,  $-iPr$ ,  $-CF_3$ , циклопропила (замещенного 0, 1 или 2 примерами  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-CN$ ),  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  и  $-OMe$ .

5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 атома азота.

6. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где кольцо В выбрано из фенила, пиридинила и пиримидинила.

7. Соединение по любому из пп. 1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где соединение имеет формулу (II)

где:



Формула (II)

$X^1$  выбран из СН и N;

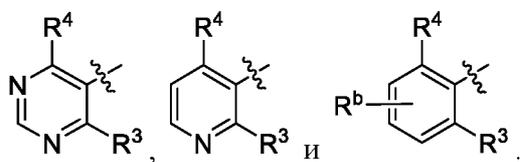
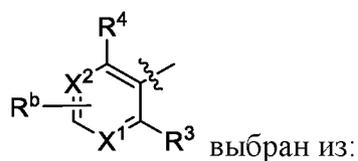
$X^2$  выбран из СН и N;

$R^3$  выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a3</sup>, -N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a3</sup>, -C(=O)OR<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, -C(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a3</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, -SR<sup>a3</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a3</sup>)R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a3</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении;

$R^4$  выбран из H, -D, галогена, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкила, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR<sup>a4</sup>, -N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a4</sup>, -C(=O)OR<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, -C(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>a4</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup>, -SR<sup>a4</sup>, -S(=O)(=NR<sup>a4</sup>)R<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a4</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a4</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении; и

каждый  $R^{a3}$  и  $R^{a4}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_3-C_9$  циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где данный фрагмент представлен



9. Соединение по п. 7 или 8 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-OR^{a3}$  и  $-N(R^{a3})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена, и при этом каждый  $R^{a3}$  независимо выбран из H,  $-C_1-C_6$  алкила (где каждый водород может быть заменен дейтерием),  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $-C_3-C_9$  циклоалкила.

10. Соединение по любому из пп. 7 или 8 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^3$  независимо выбран из H, -D,  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-iPr$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклопропила (замещенного 0 или 1 примером из  $-CN$ ), азетидинила (замещенного 0 или 1 примером из  $-F$ ), фенила (замещенного 0 или 1 примером из галогена),  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-O^iPr$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OCD_3$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ,  $-N(Me)_2$ ,  $-NHMe$  и  $-NH^iPr$ .

11. Соединение по любому из пп. 7–10 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^4$  независимо выбран из H, -D, галогена,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  алкенила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гидроксиалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $-C_6-C_{10}$  арила,  $-OR^{a4}$  и  $-N(R^{a4})_2$ , причем каждый арил, алкил, циклоалкил и

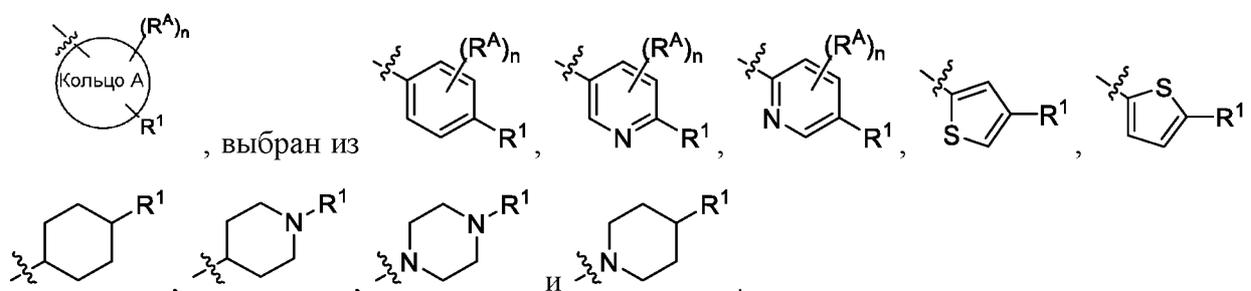
гетероцикллил замещен 0, 1, 2 или 3 примерами галогена или  $-Me$ , и при этом каждый  $R^{A4}$  независимо выбран из  $H$ ,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила и  $-C_3-C_9$  циклоалкила.

12. Соединение по любому из пп. 7–10 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^4$  независимо выбран из  $H$ ,  $-D$ ,  $-CN$ ,  $-C(=CH_2)CH_3$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-iPr$ ,  $-CH_2N(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ , циклопропила (замещенного 0, 1 или 2 примерами из  $-CN$ ,  $-F$  или  $-Me$ ), азетидинила (замещенного 0 или 1 примером из  $-F$ ), фенила (замещенного 0 или 1 примером из галогена),  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-O^iPr$ ,  $-OMe$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)_3$ ,  $-N(Me)_2$  и  $-NHMe$  и  $-NH^iPr$ .

13. Соединение по любому из пп. 7–10 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^4$  выбран из  $H$  и  $-OMe$ .

14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^c$  и  $R^{c'}$  независимо выбран из  $H$  и  $-Me$  или взяты вместе с образованием циклопропильной группы.

15. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где данный фрагмент, представленный



16. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где фрагмент, представленный



17. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-D$ , галогена,  $-C_1-C_6$  алкила,  $-OH$  и  $-O-C_1-C_6$  алкила.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где каждый  $R^A$  независимо выбран из  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-$

Me, –OH и –OMe.

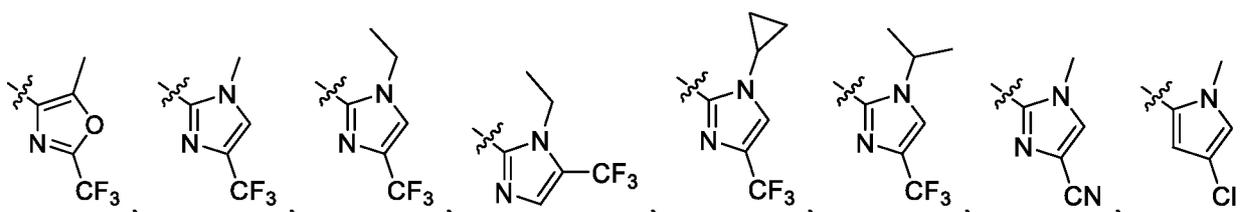
19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой 5–10-членный гетероарил или 3–10-членный гетероцикл, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ , где каждый  $R^5$  независимо выбран из галогена, –CN, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксилалкила, –C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, –OR<sup>a5</sup>, –N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, –C(=O)R<sup>a5</sup>, –C(=O)OR<sup>a5</sup>, –NR<sup>a5</sup>C(=O)R<sup>a5</sup>, –NR<sup>a5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, –C(=O)N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, –OC(=O)N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, –S(=O)R<sup>a5</sup>, –S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup>, –SR<sup>a5</sup>, –S(=O)(=NR<sup>a5</sup>)R<sup>a5</sup>, –NR<sup>a5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup> и –S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>a5</sup>)<sub>2</sub>, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен в любом доступном положении и при этом каждый R<sup>a5</sup> независимо выбран из H, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкила, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила, –C<sub>3</sub>–C<sub>9</sub> циклоалкила, 3-7-членного гетероцикла, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

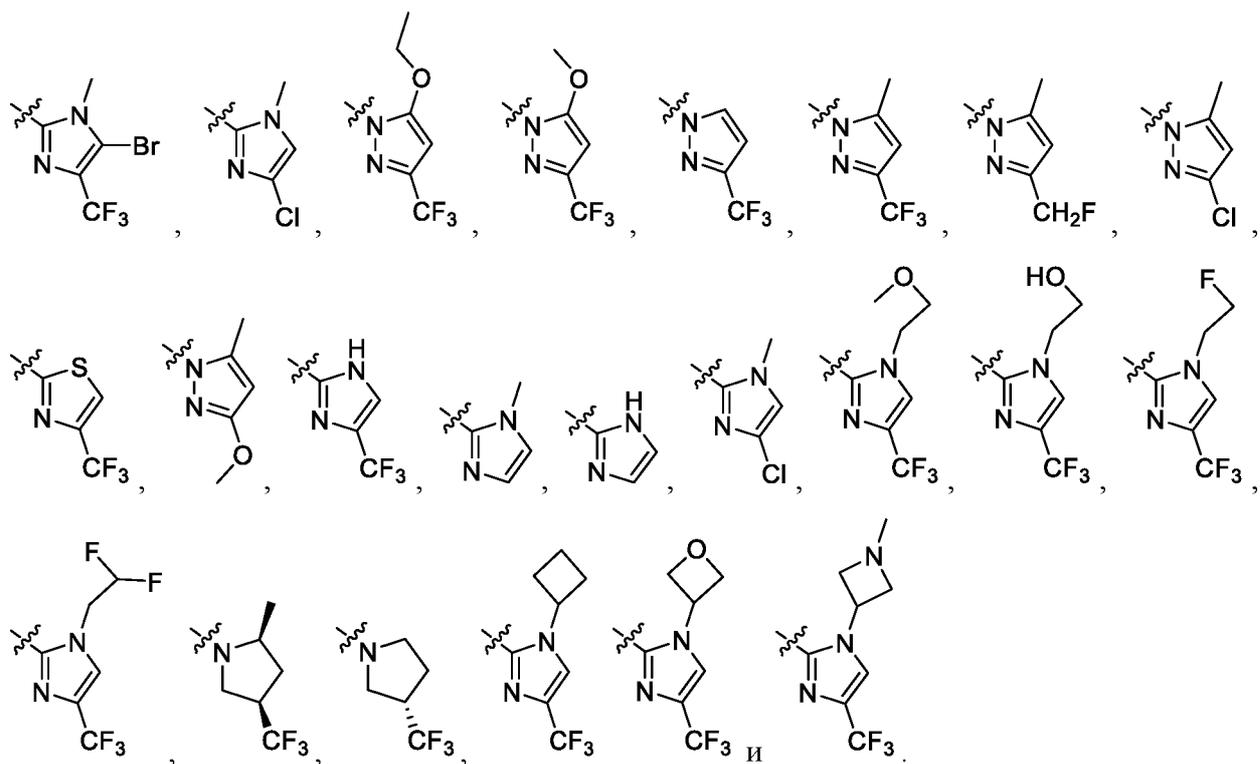
20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой имидазолил или пиразолил, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 примерами  $R^5$ .

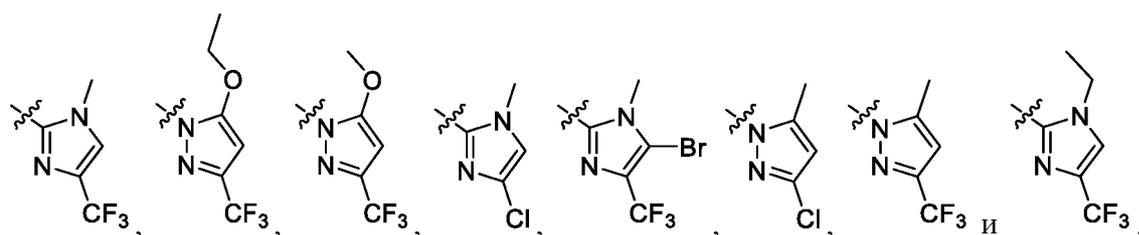
22. Соединение по любому из пп. 19–21 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^5$  выбран из –CN, –F, –Cl, –Br, –Me, –Et, –<sup>i</sup>Pr, –CF<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, –CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, –OMe, –OEt, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, циклопропила, оксетанила и азетидинила.

23. Соединение по любому из пп. 1–22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  выбран из:





24. Соединение по любому из пп. 1–22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  выбран из:



25. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  выбран из  $-C_1-C_6$  алкила,  $-C_1-C_6$  галогеналкила,  $-C_1-C_6$  гетероалкила,  $-C_3-C_{10}$  циклоалкила, причем каждый водород алкила, галогеналкила и гетероалкила может быть независимо заменен атомом дейтерия.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  представляет собой  $-CD_3$ .

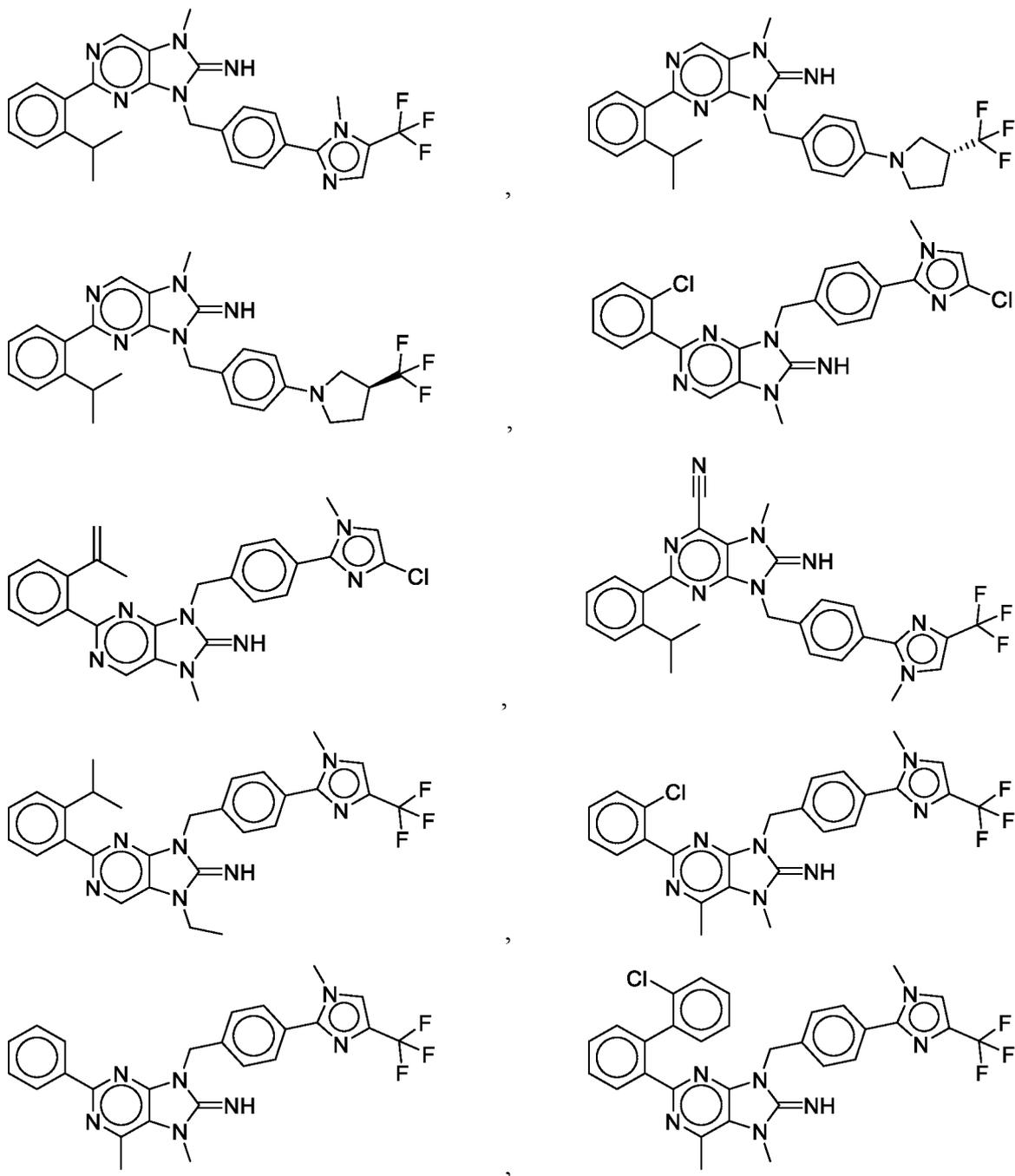
27. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  представляет собой  $-Me$ .

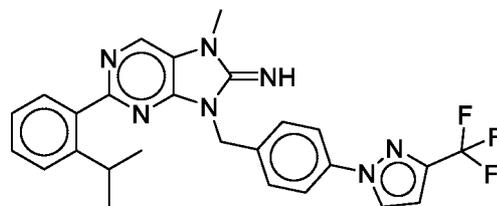
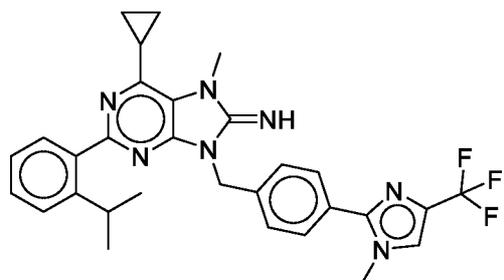
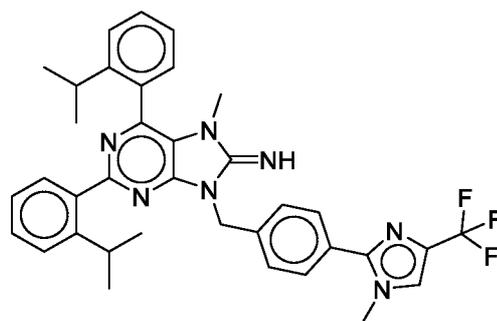
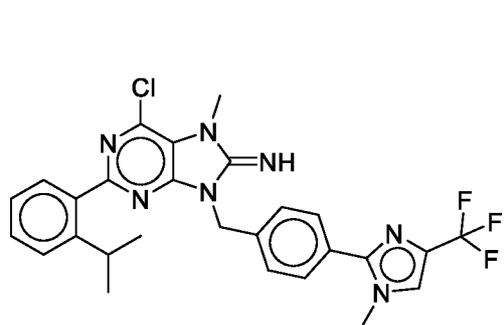
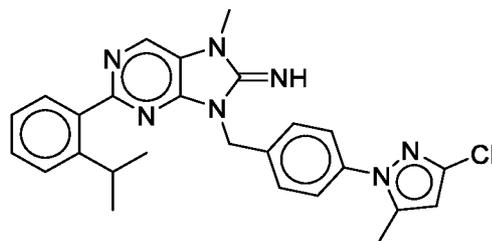
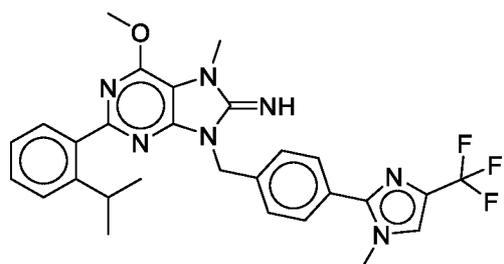
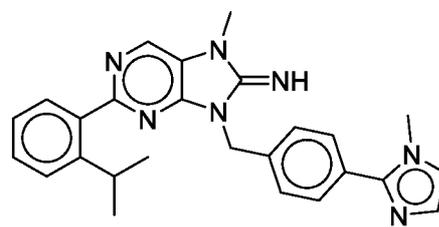
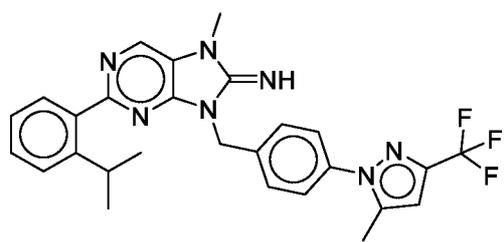
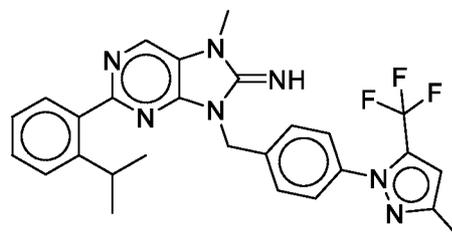
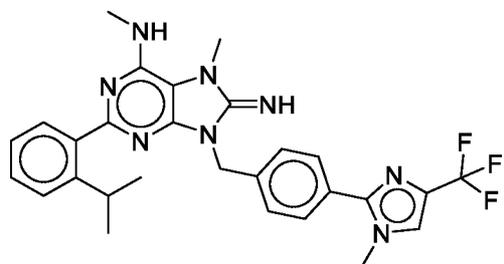
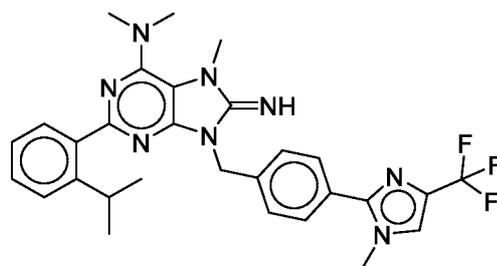
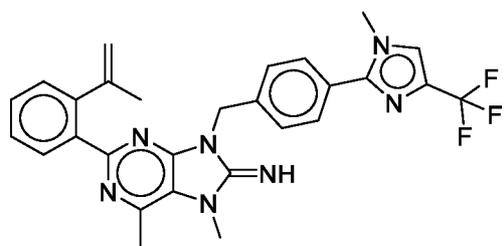
28. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где  $R^6$  выбран из H,  $-D$ ,  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-tBu$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ , фенила,  $-$ пиридинила,  $-CC-CH_3$ ,  $-CC$ -циклопропила,  $-C(=O)NMe_2$ ,  $-C(=O)NHMe$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NMe_2$ ,  $-NHMe$ ,  $-OH$  и  $-$

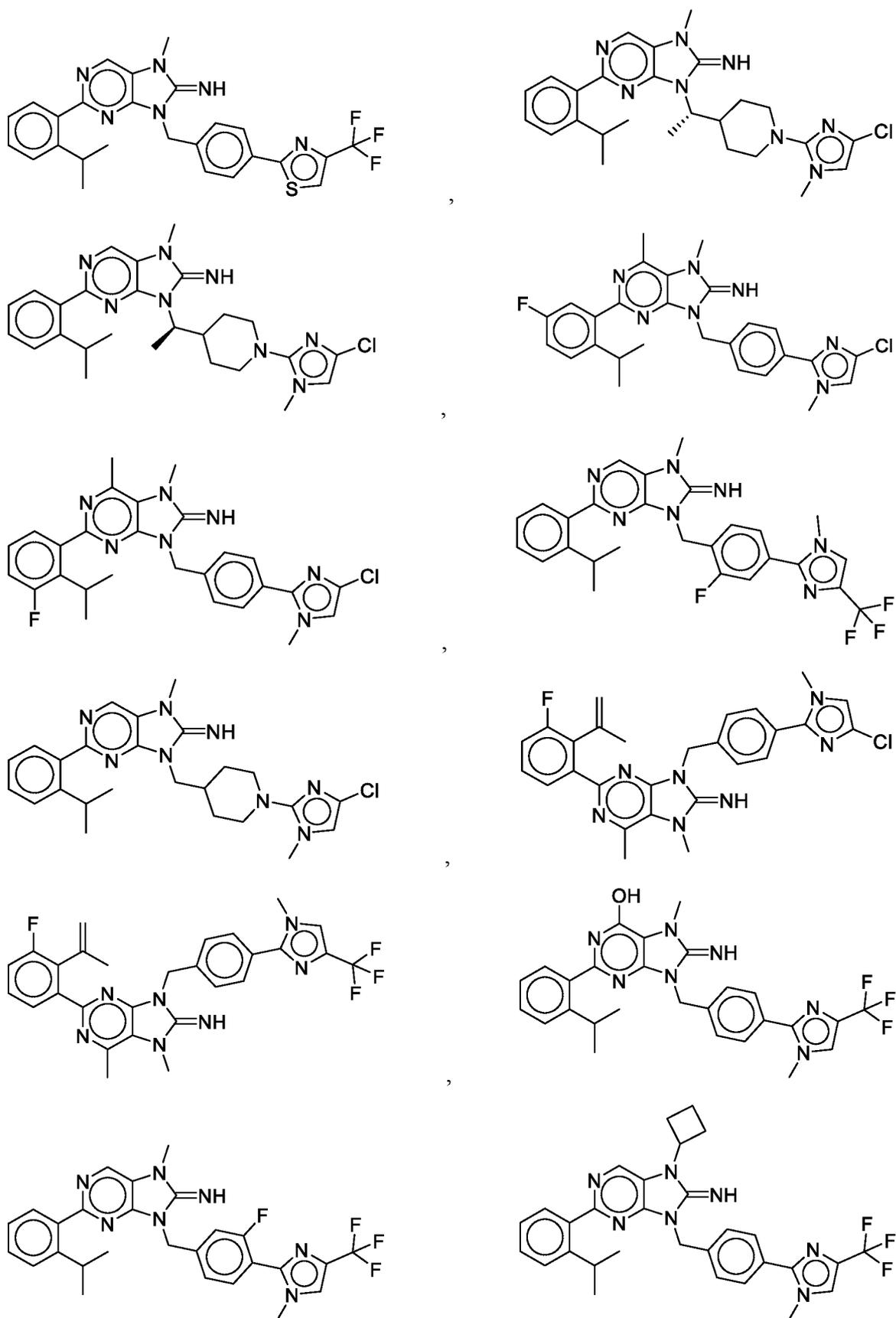
OMe.

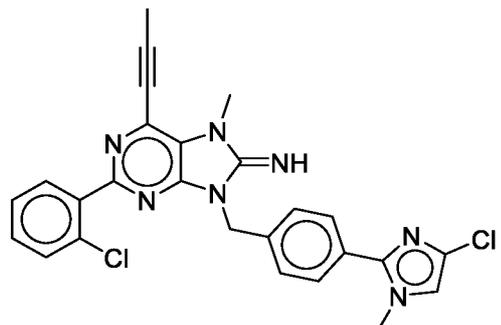
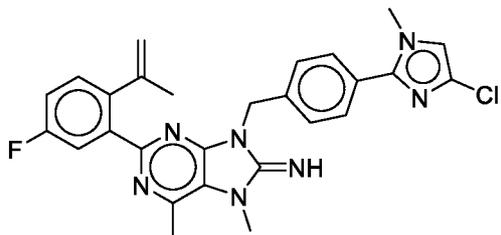
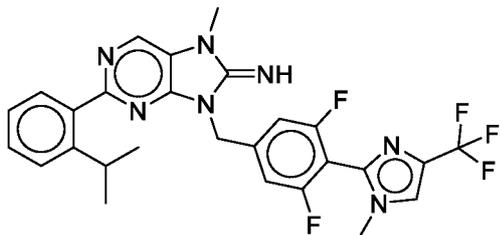
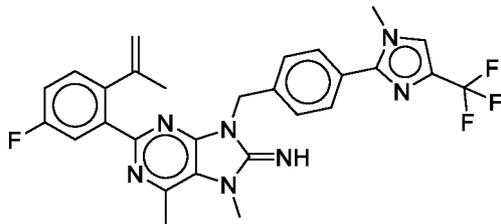
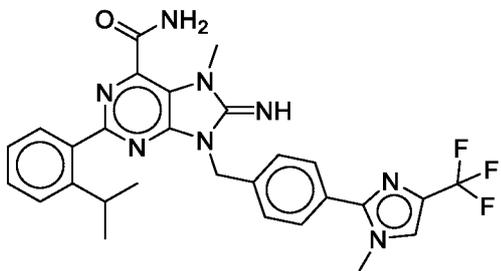
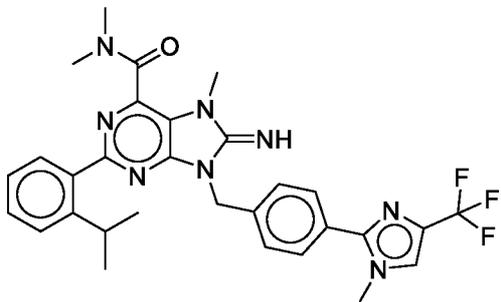
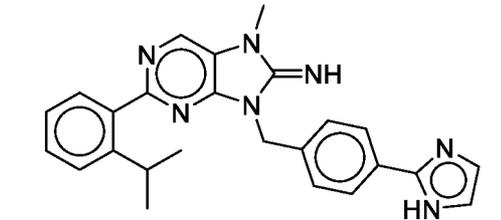
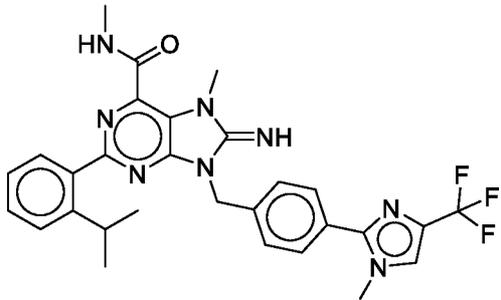
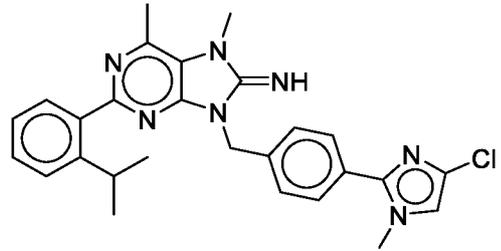
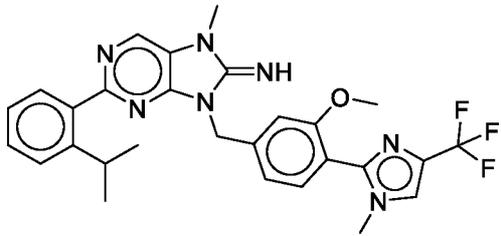
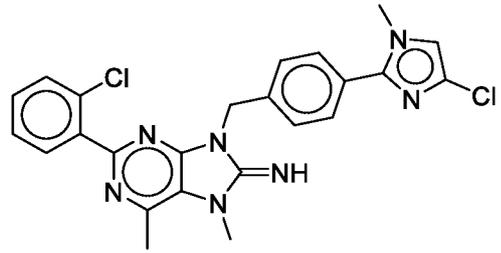
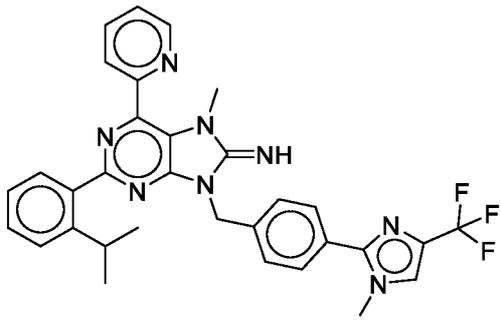
29. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R<sup>6</sup> представляет собой H.

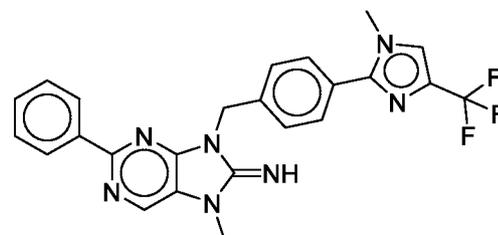
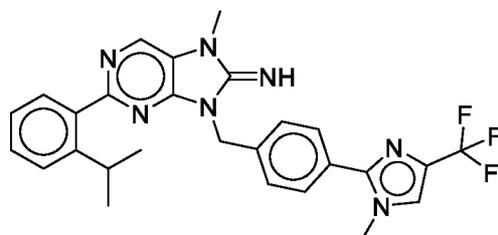
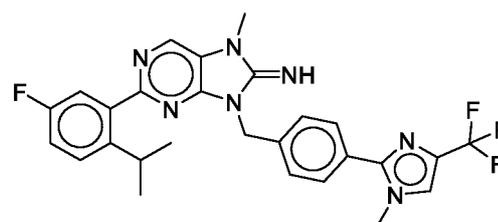
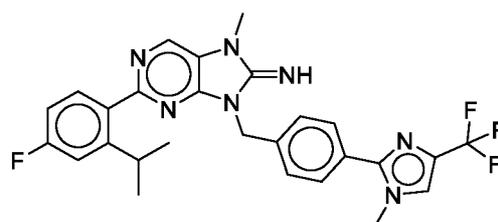
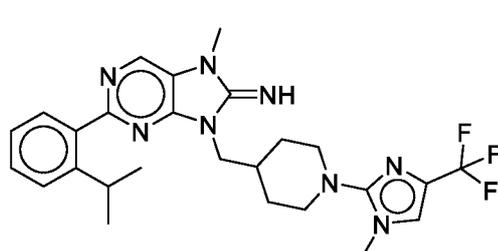
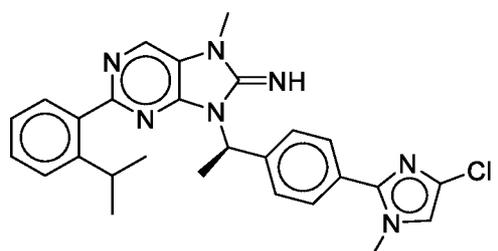
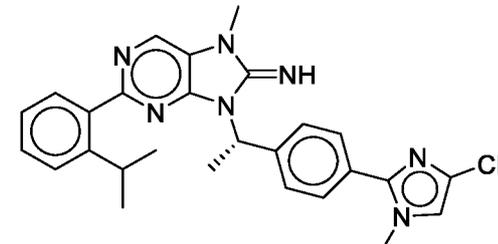
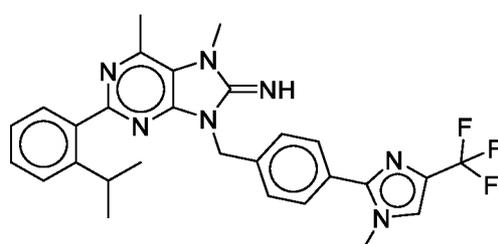
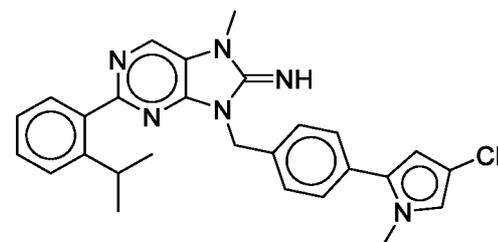
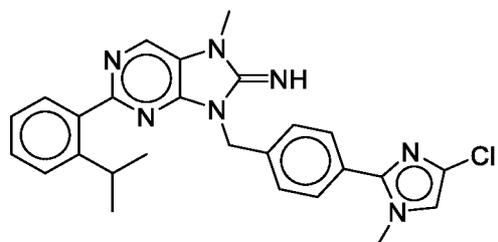
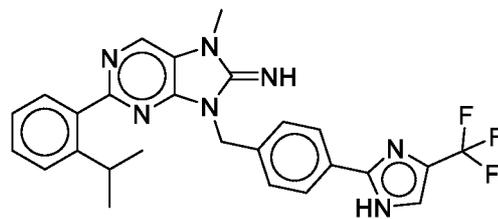
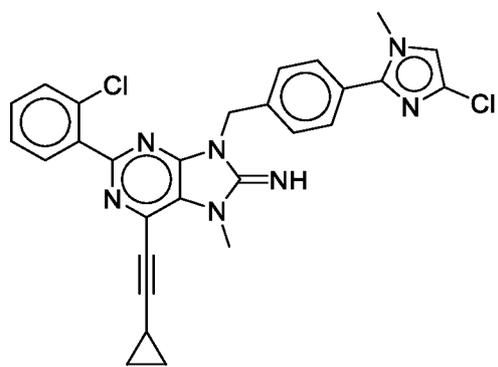
30. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где соединение выбрано из

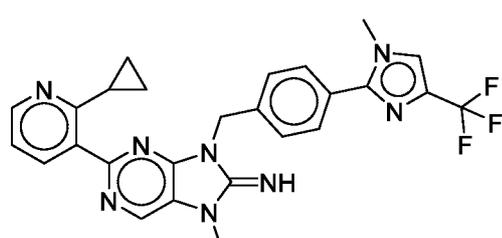
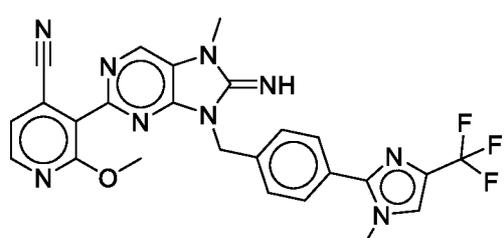
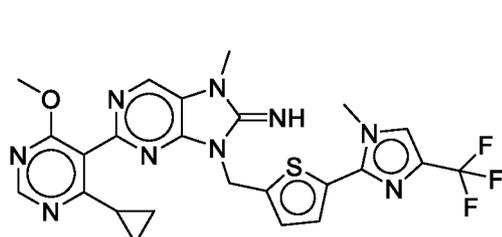
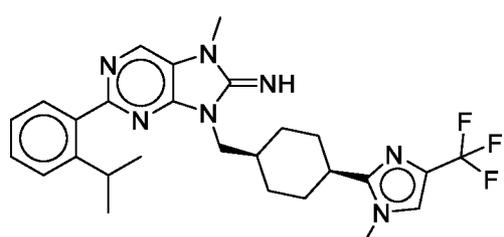
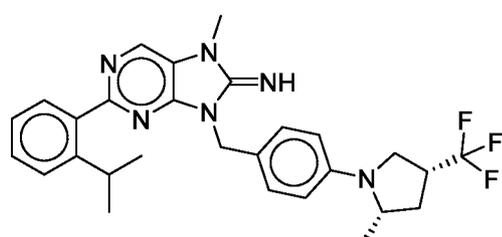
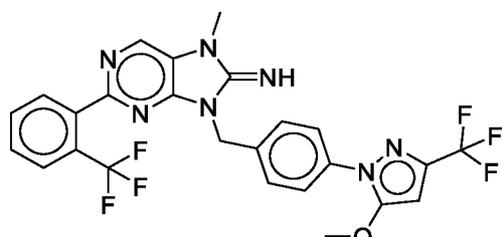
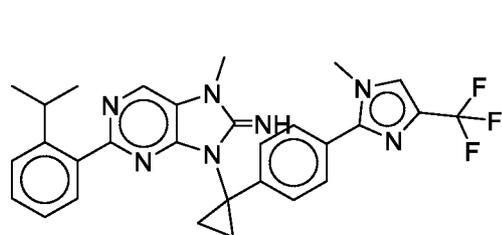
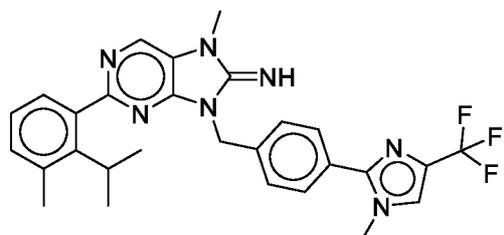
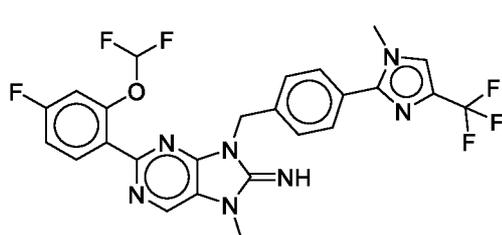
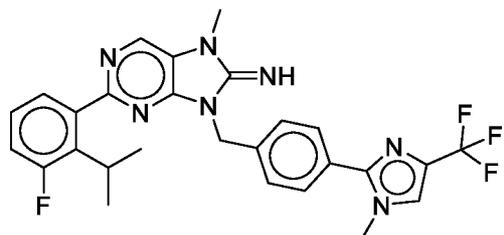
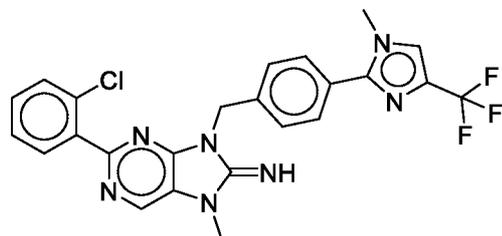
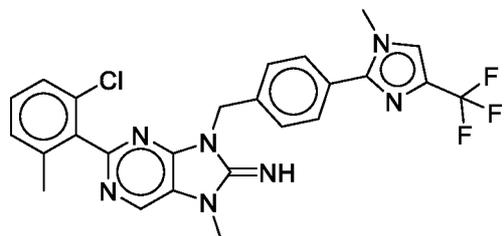
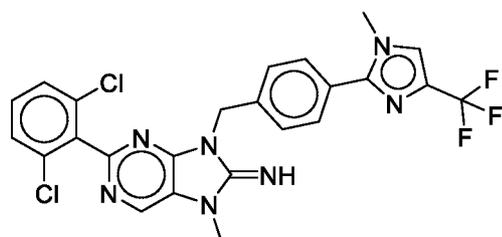
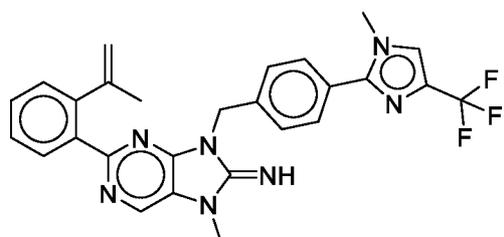


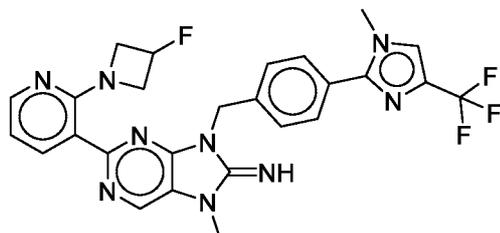
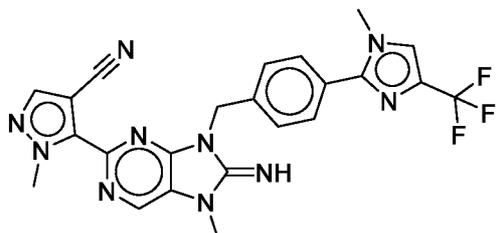
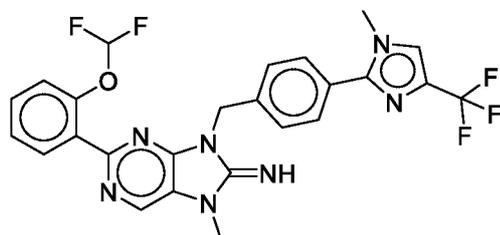
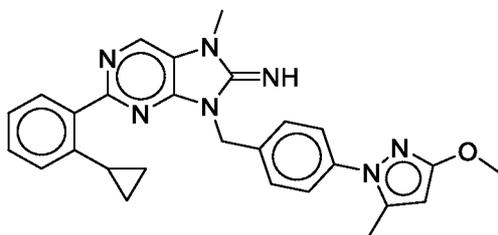
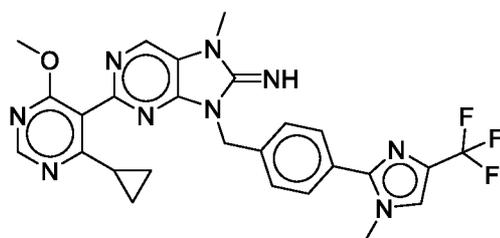
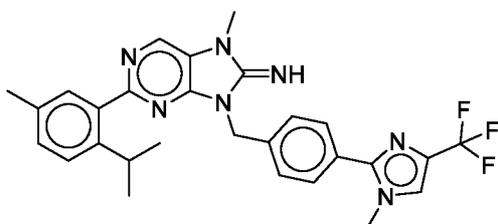
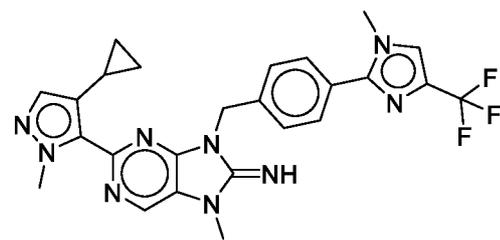
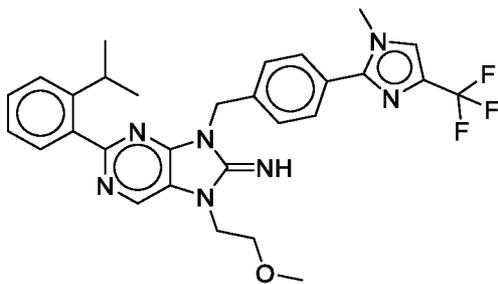
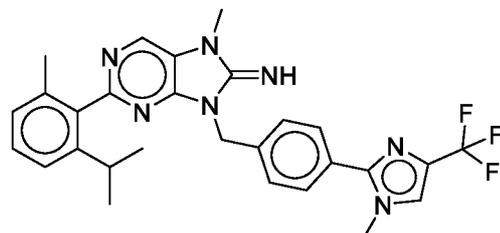
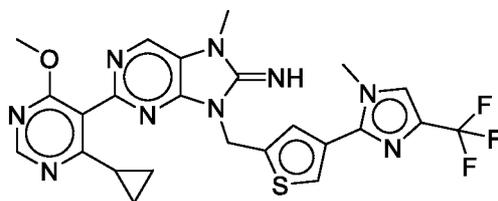
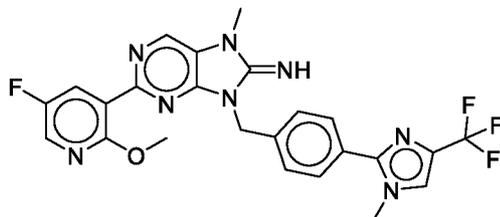
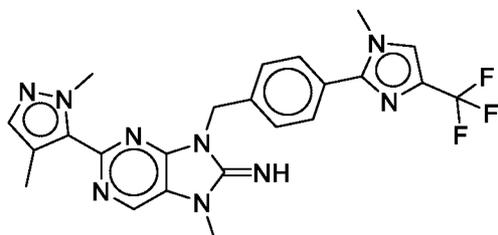
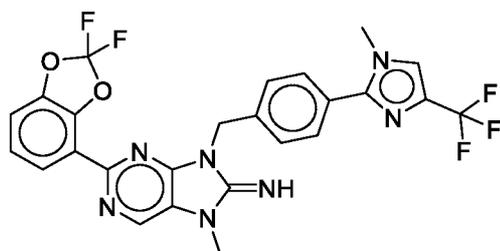
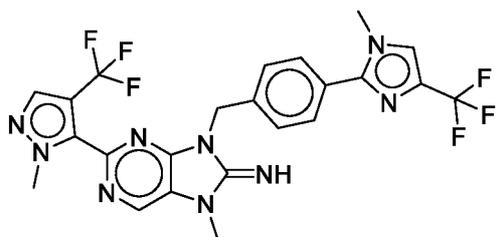


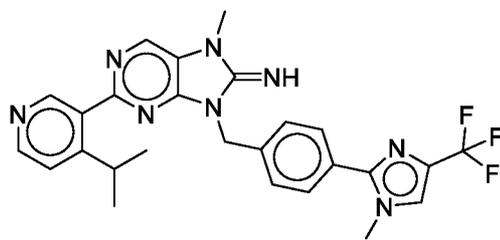
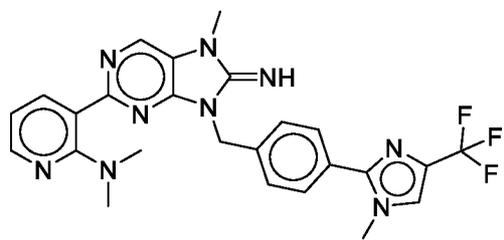
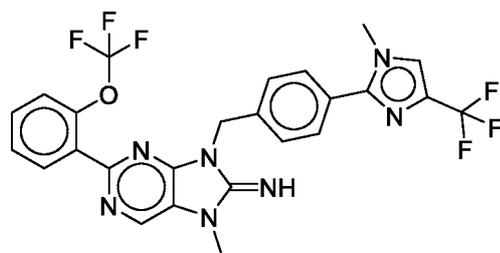
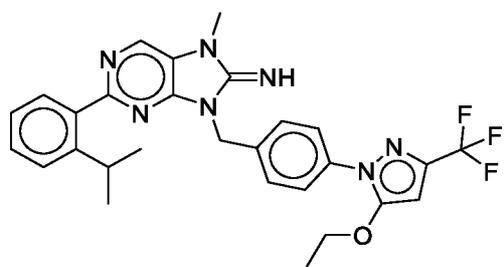
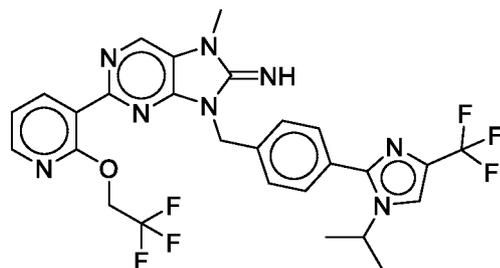
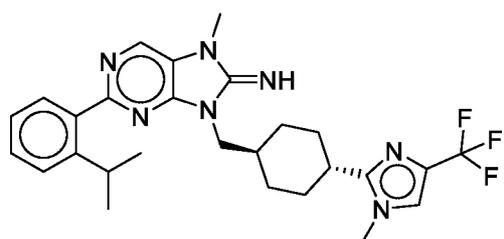
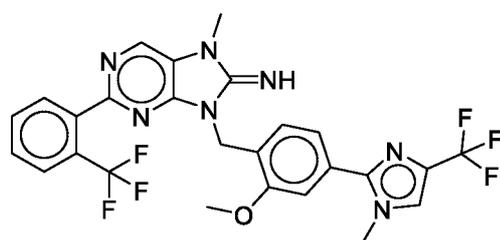
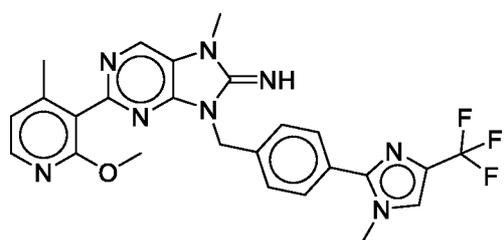
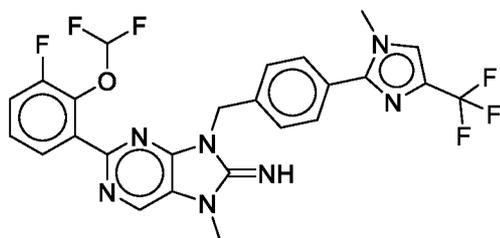
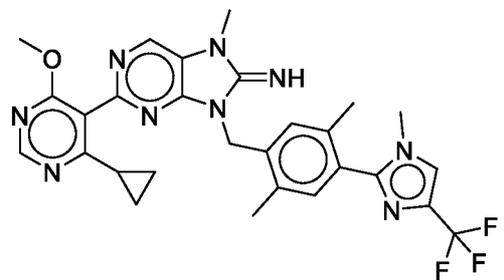
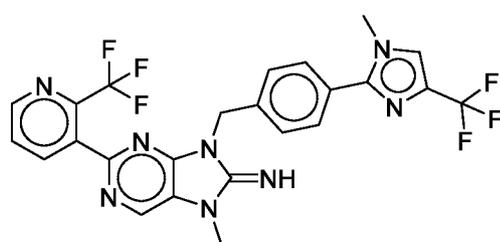
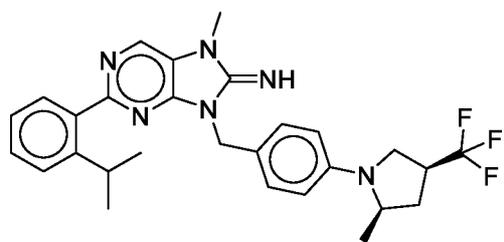


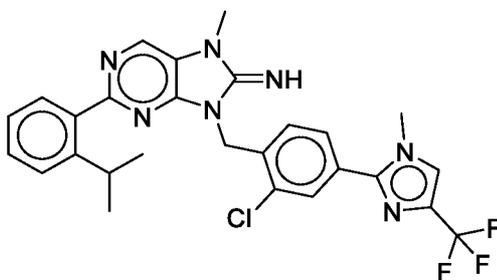
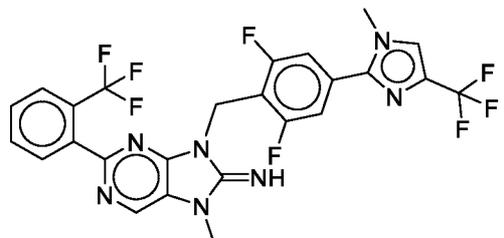
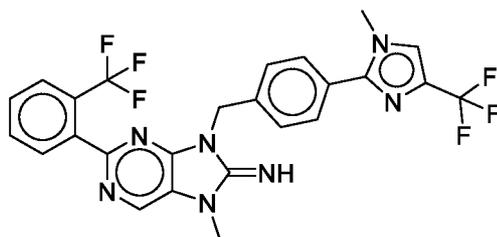
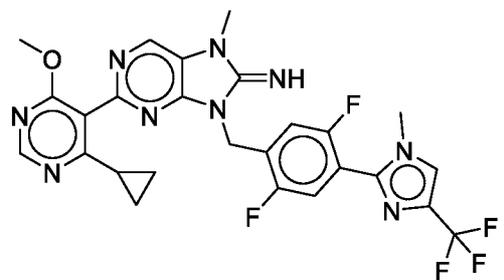
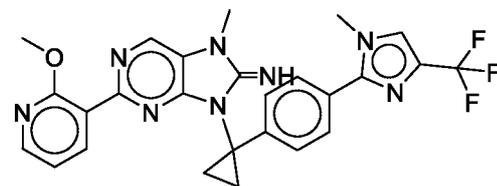
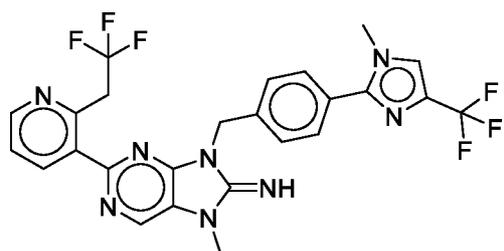
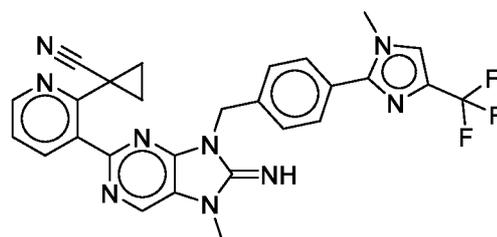
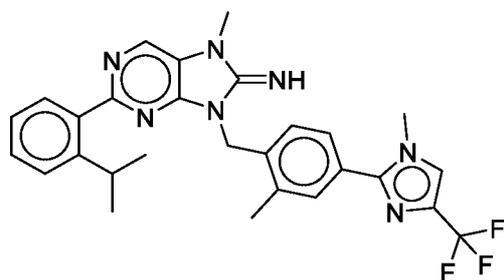
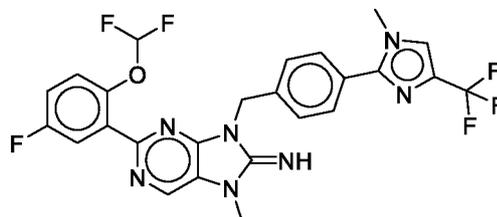
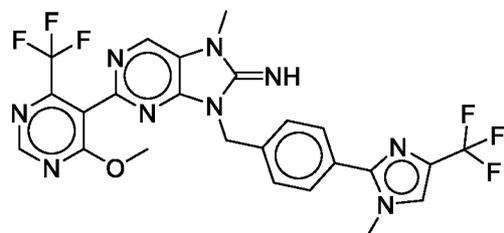
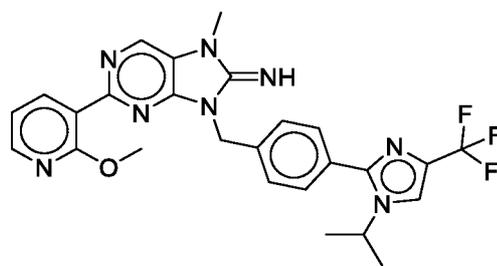
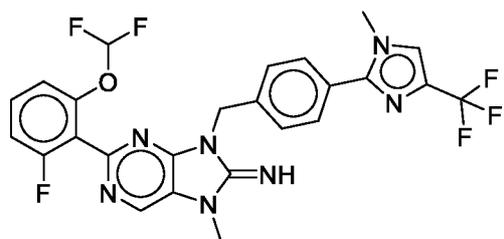


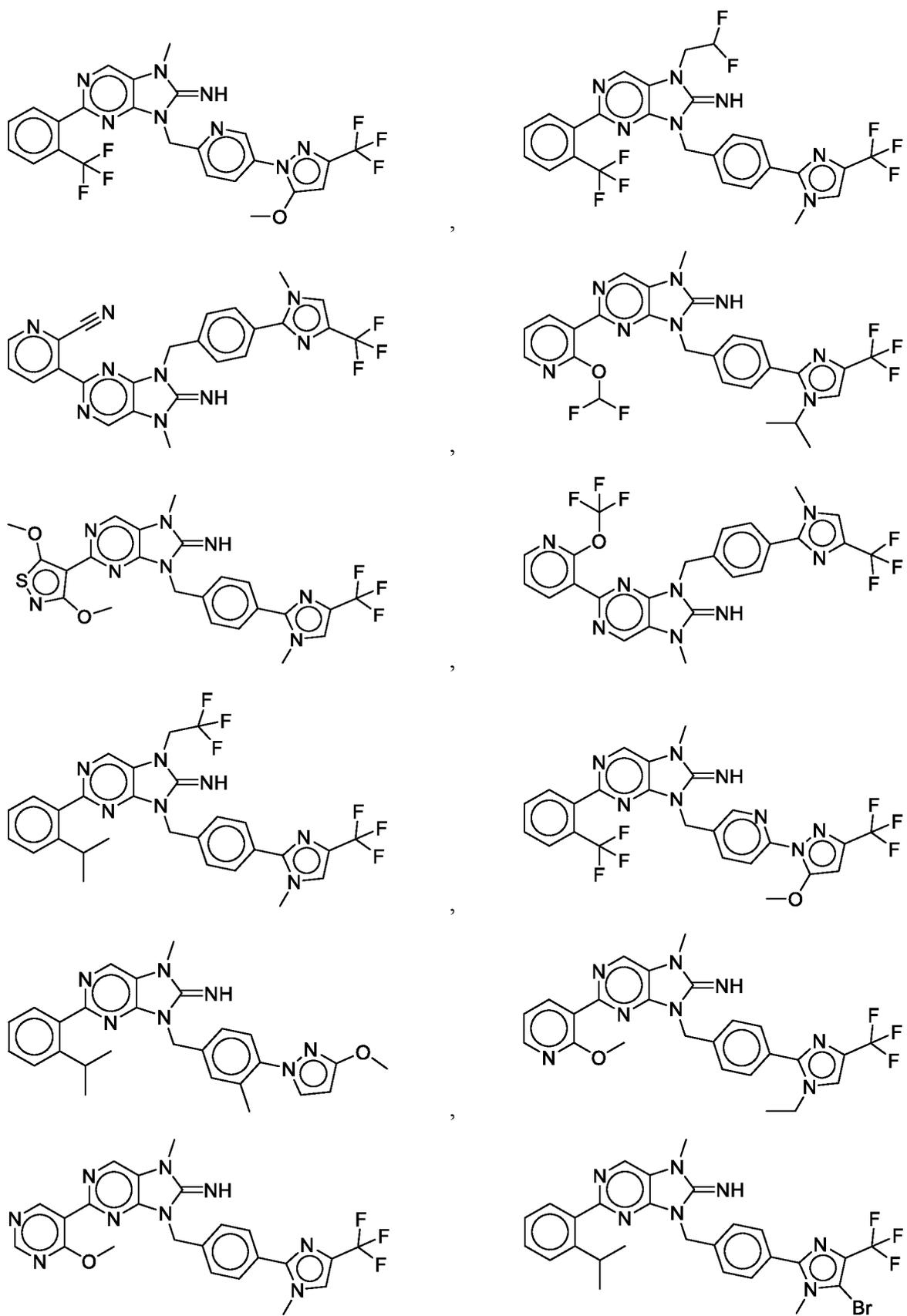


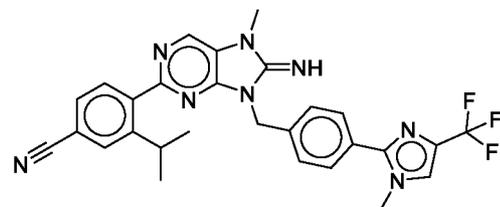
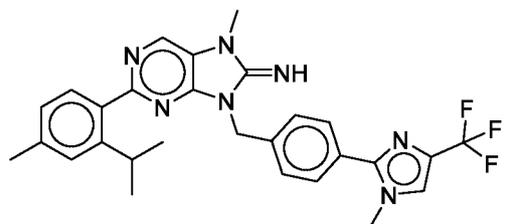
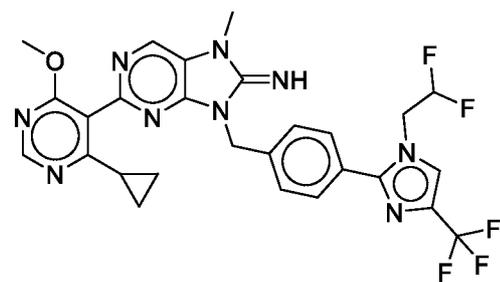
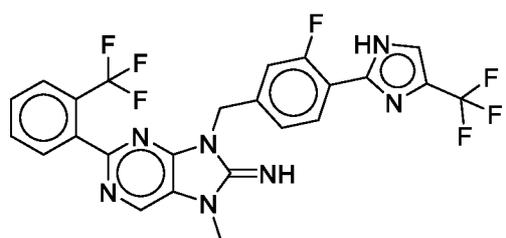
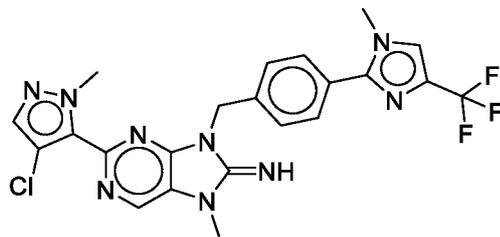
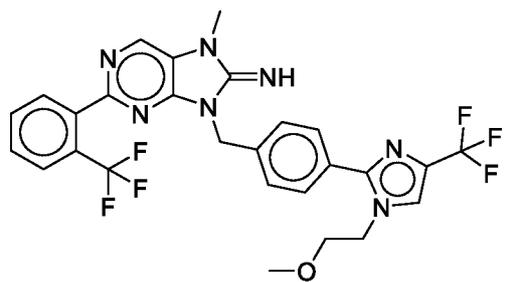
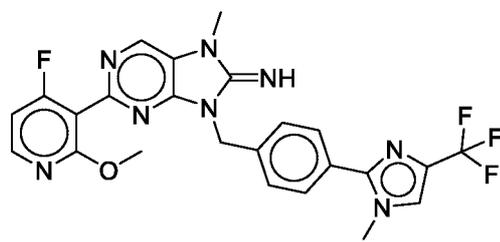
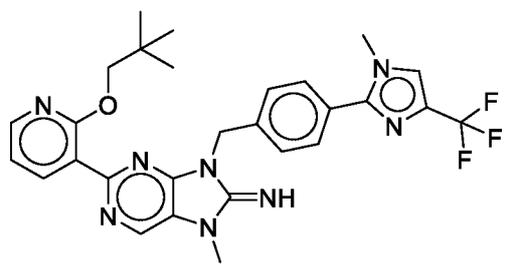
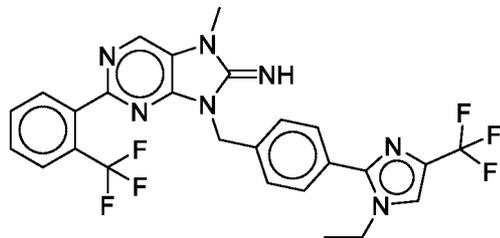
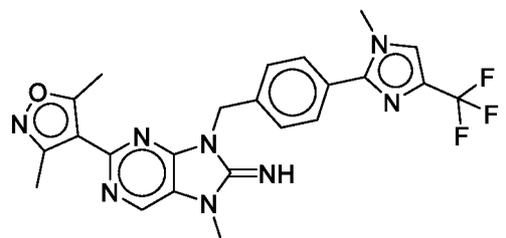
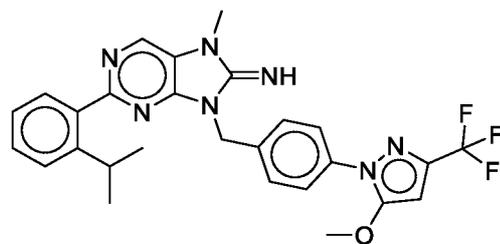
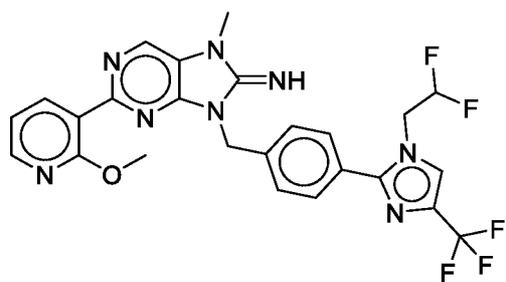


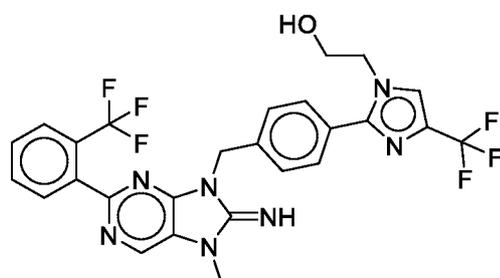
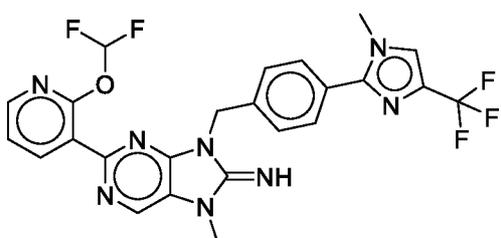
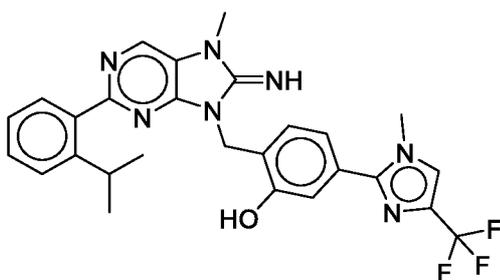
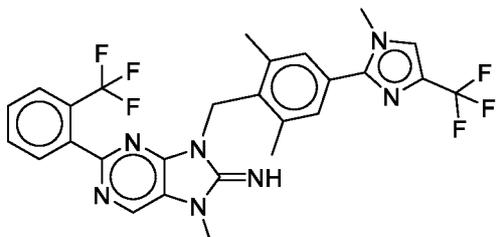
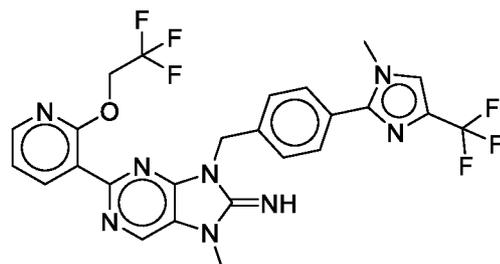
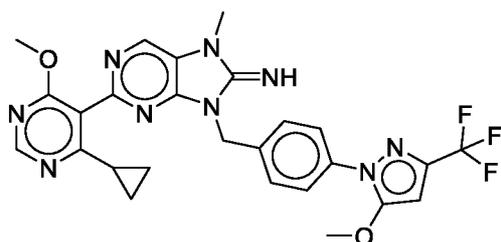
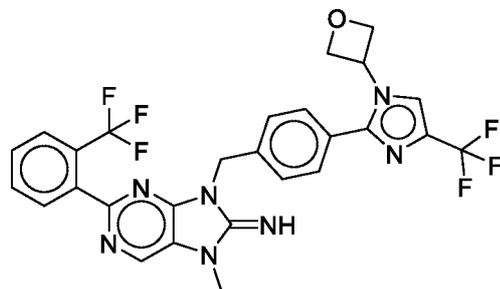
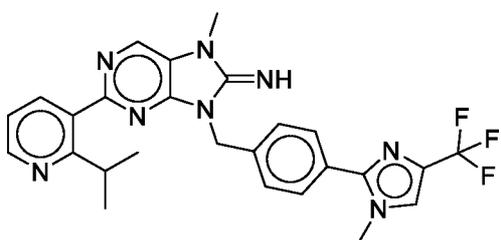
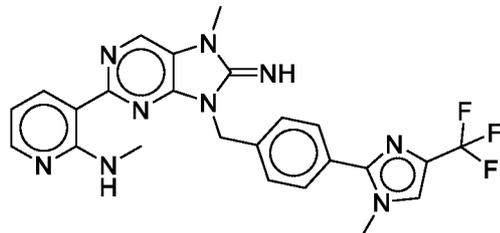
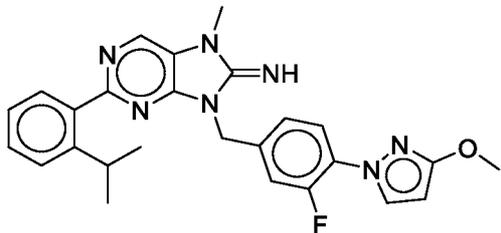
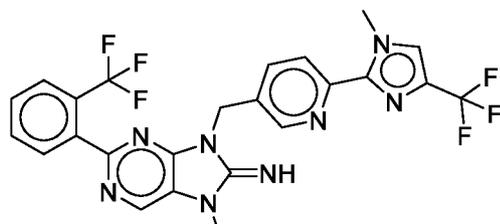
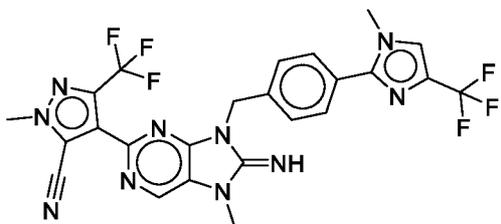


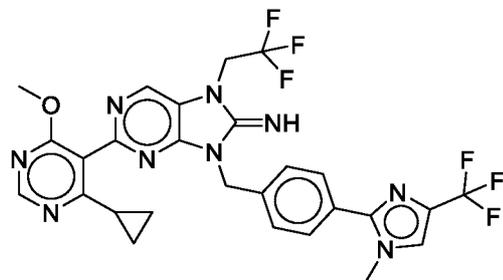
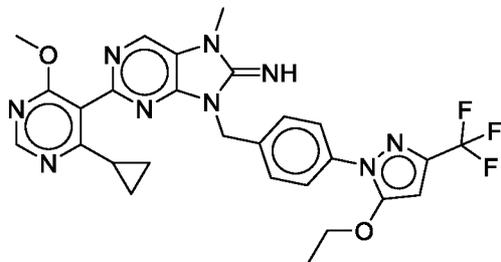
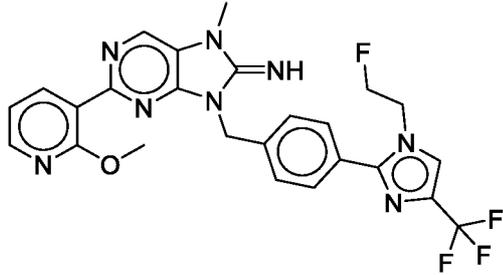
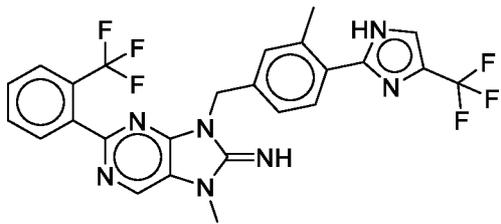
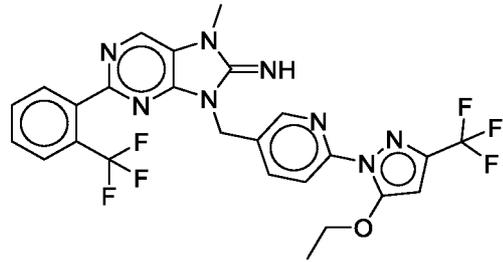
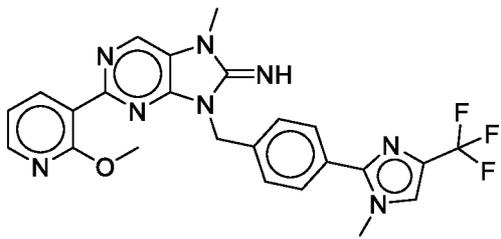
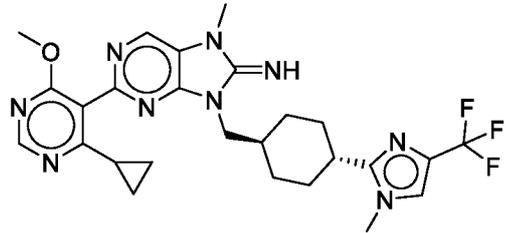
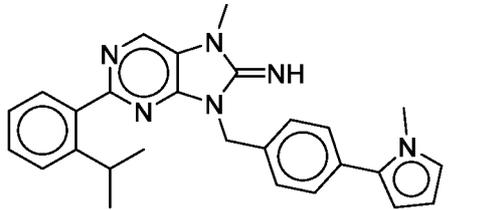
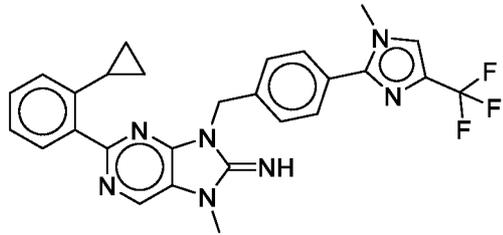
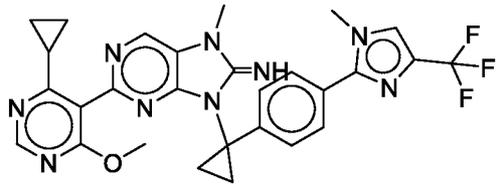
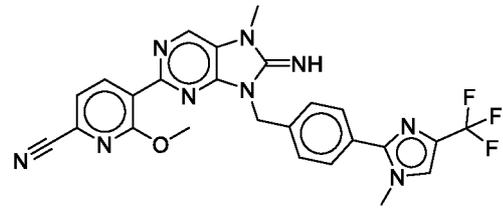
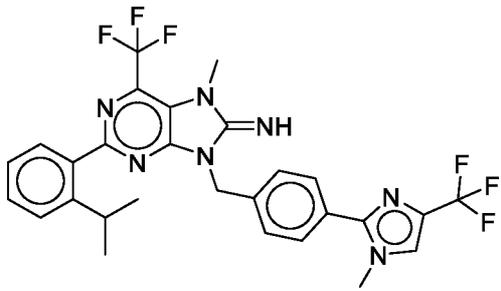


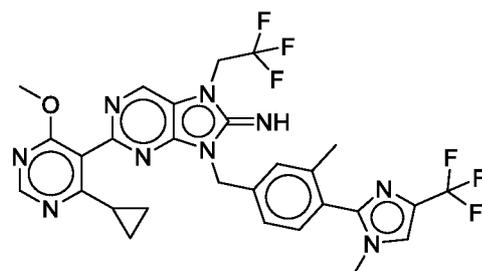
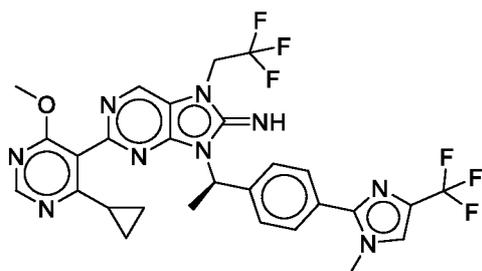
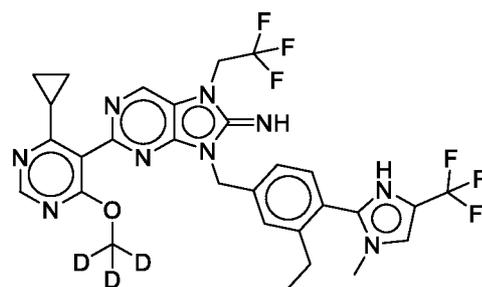
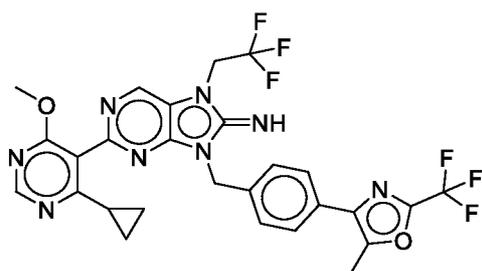
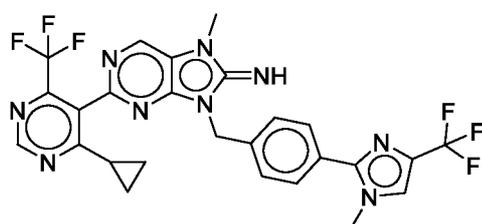
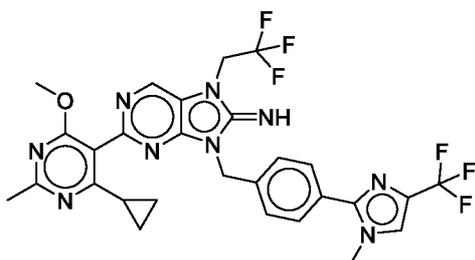
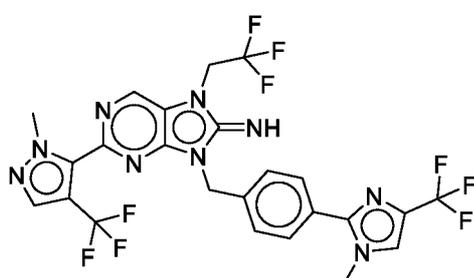
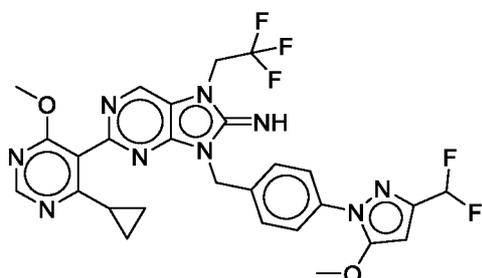
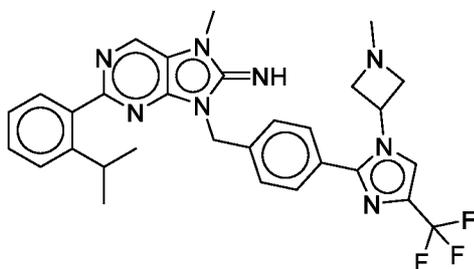
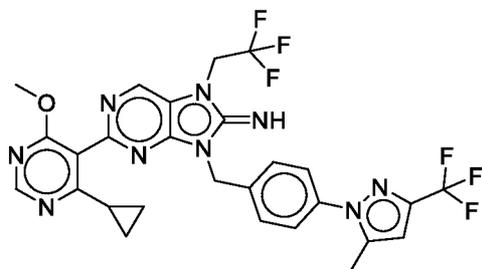
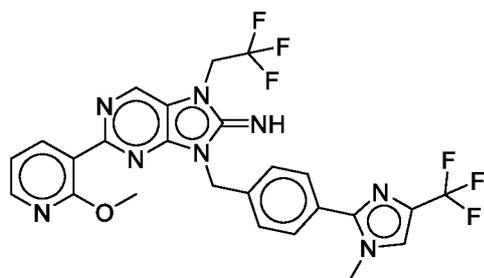
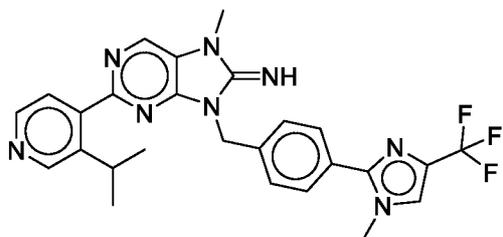


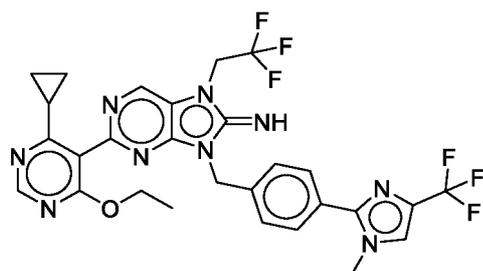
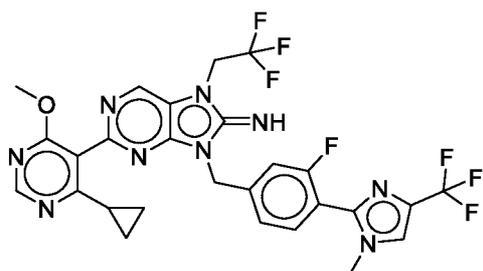
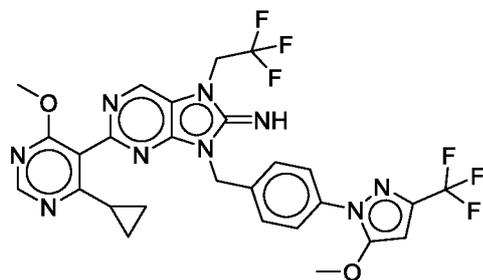
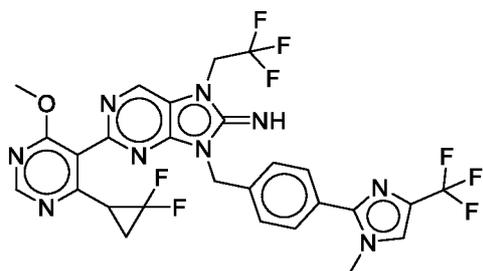
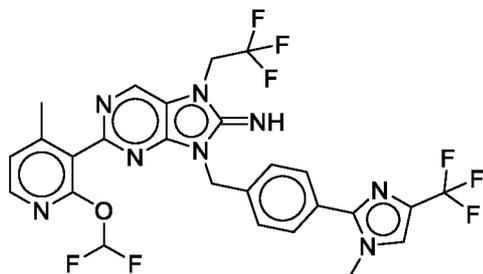
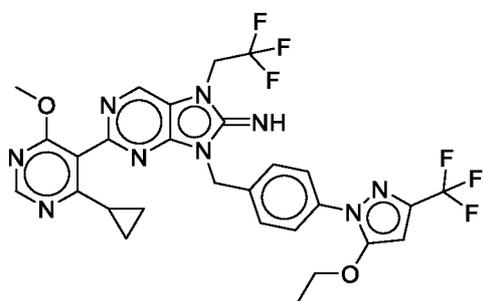
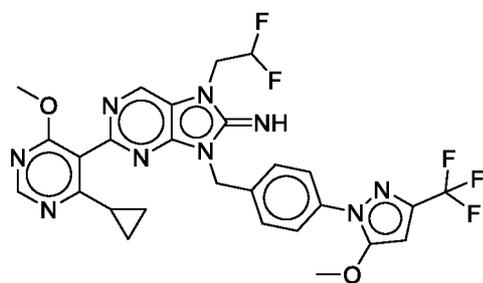
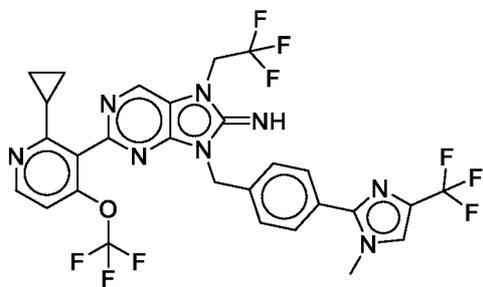
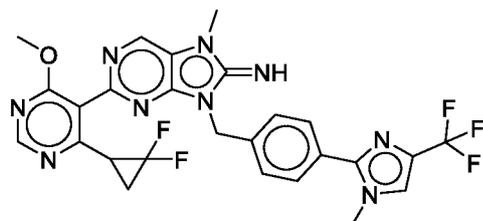
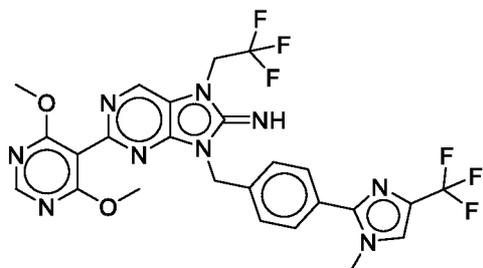
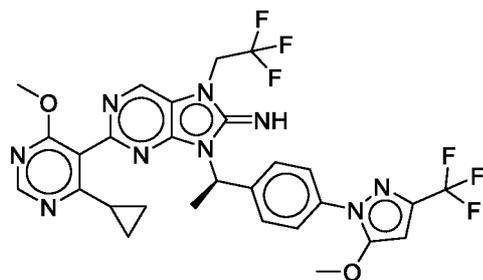
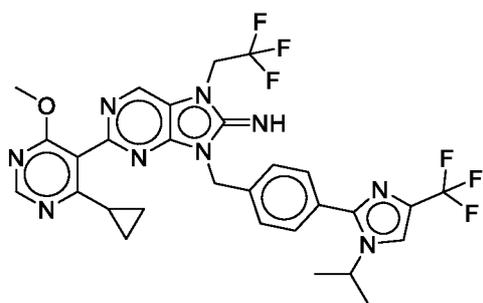


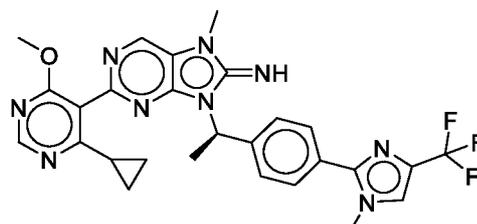
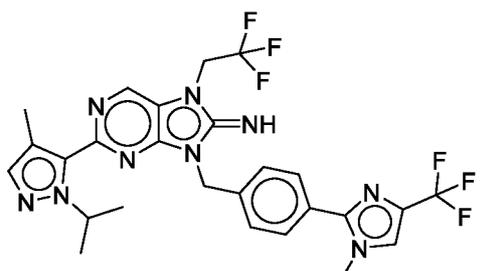
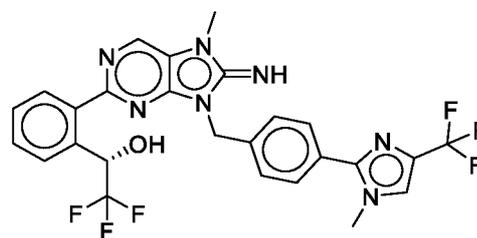
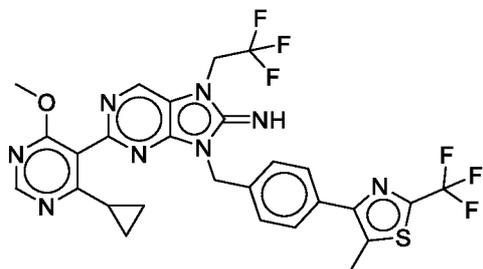
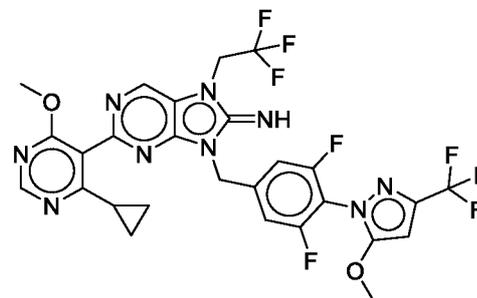
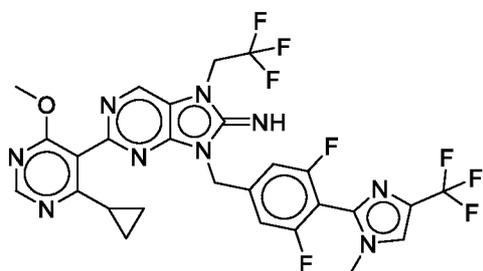
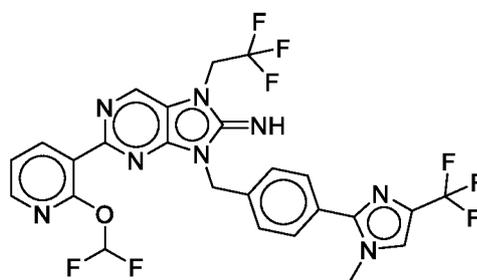
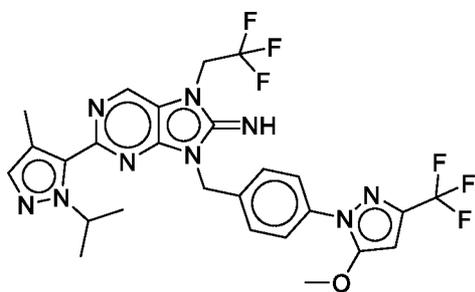
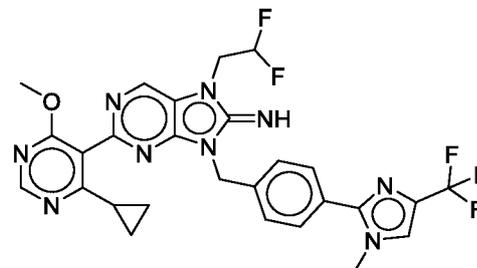
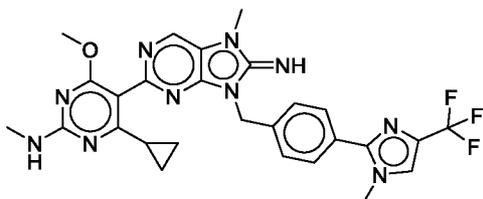
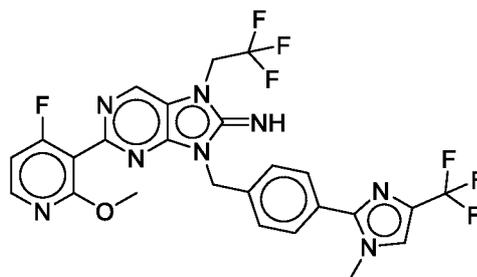
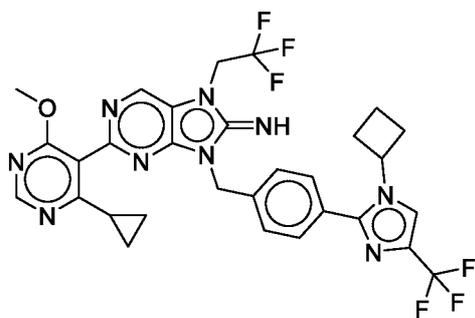


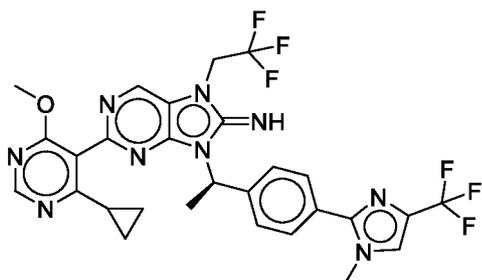
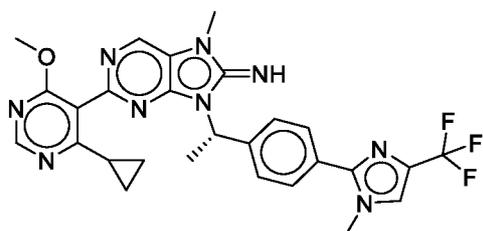
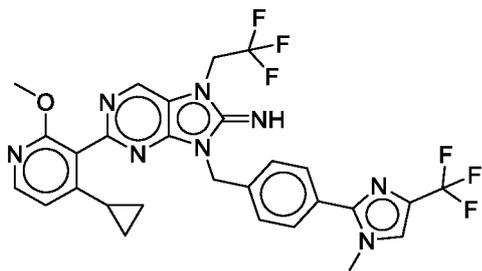
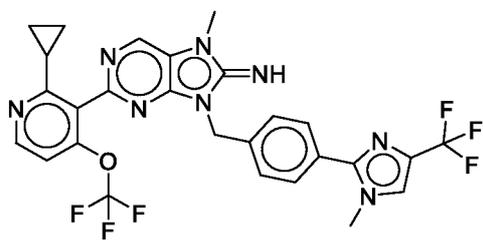
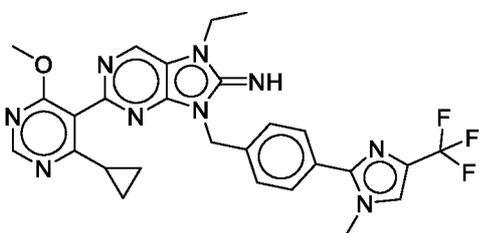
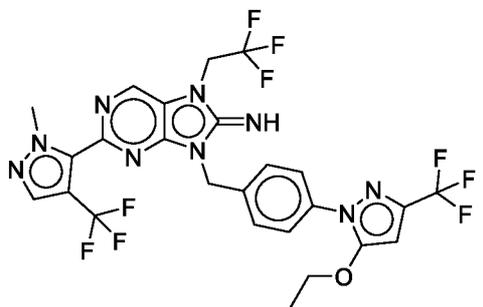
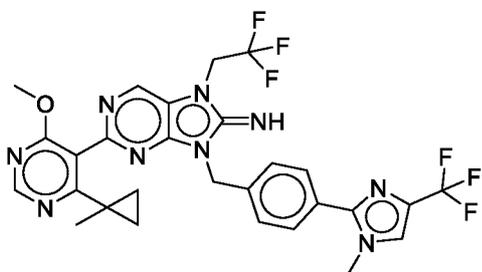
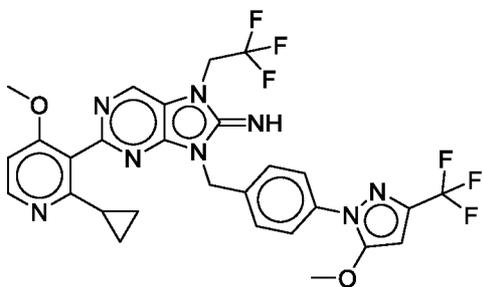
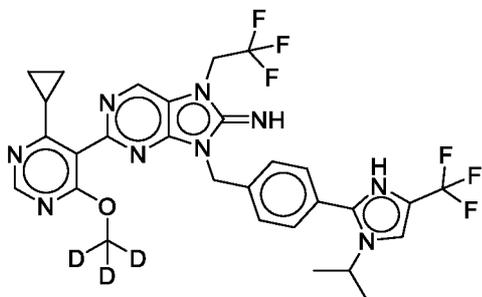
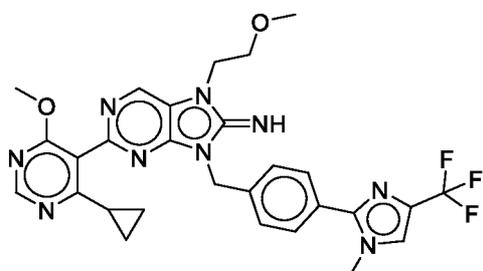
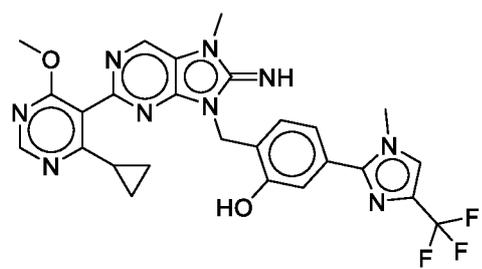
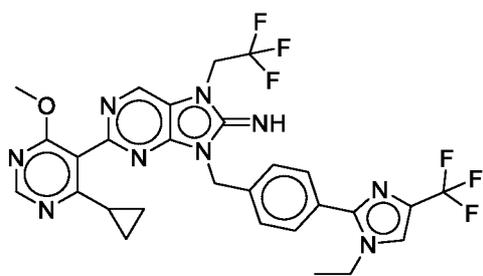


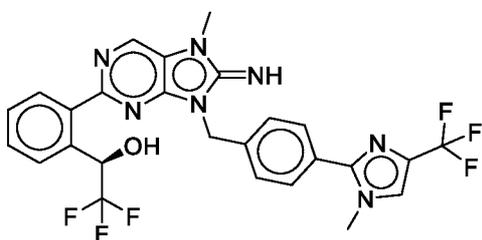
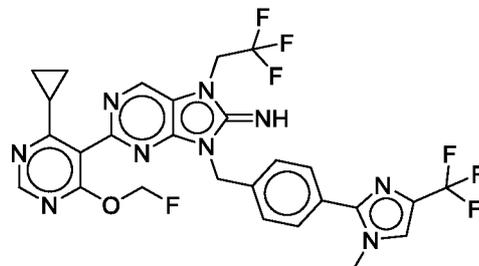
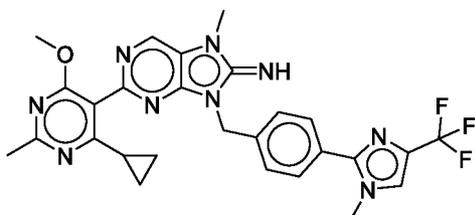
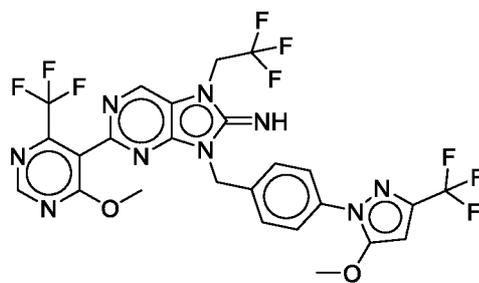
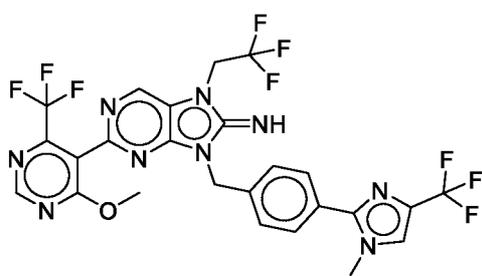












и

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.
32. Соединение по любому из пп. 1-30 для применения в способе лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом данный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.
33. Композиция по п. 32 для применения в способе лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту эффективного количества композиции..
34. Соединение или композиция для применения по п. 32 или 33, где рак представляет собой рак, чувствительный к ингибированию USP1.
35. Соединение или композиция для применения по п. 32 или 33, где рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и/или BRCA2.
36. Соединение или композиция для применения по п. 32 или 33, где рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1 и/или BRCA2.
37. Соединение или композиция для применения по п. 32 или 33, где рак представляет собой рак с мутацией ATM.
38. Соединение или композиция для применения по п. 32 или 33, где рак представляет

собой рак, резистентный или рефракторный к ингибитору PARP.

39. Соединение или композиция для применения по любому из пп. 32-38, где способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту дополнительного терапевтического средства.

40. Соединение или композиция для применения по любому из пп. 32-39, где рак выбран из аденокарциномы, связанной со СПИДом лимфомы, связанных со СПИДом злокачественных образований, рака анального канала, астроцитомы мозжечка, рака внепеченочного желчного протока, рака мочевого пузыря, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы, глиомы ствола головного мозга, эпендимомы, глиомы зрительного пути и глиомы гипоталамуса, рака молочной железы, аденом/карциноидов бронхов, карциноидных опухолей, карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта, карциномы коры надпочечников, карциномы островковых клеток, первичной лимфомы центральной нервной системы, астроцитомы мозжечка, рака шейки матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ, рака толстой кишки, колоректального рака, Т-клеточной лимфомы кожи, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, семейства опухолей/саркомы Юинга, внечерепных эмбрионально-клеточных опухолей, внегонадных эмбрионально-клеточных опухолей, рака внепеченочного желчного протока, раковых заболеваний глаз, включая интраокулярную меланому и ретинобластому, рака желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, эмбрионально-клеточной опухоли яичника, гестационной трофобластной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, болезни Ходжкина, гипофарингиального рака, глиомы гипоталамуса и зрительных путей, внутриглазной меланомы, саркомы Капоши, рака гортани, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака печени, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, медуллобластомы, меланомы, внутриглазной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, метастатического плоскоклеточного рака шеи с неидентифицированной первичной опухолью, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/плазмноклеточной опухоли, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелогенного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миелопролиферативных нарушений, рака носовой полости и придаточных пазух носа, рака носоглотки, нейробластомы, рака ротовой полости, рака ротовой полости и губы, рака ротоглотки, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичника, пограничной опухоли яичника, рака поджелудочной железы, рака придаточных

пазух носа и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевроролечной бластомы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечно-клеточного (почечного) рака, рака переходных клеток, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, саркомы мягких тканей, синдрома Сезари, рака кожи, рака тонкого кишечника, рака желудка (гастрального), супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли и опухоли шишковидного тела, кожной Т-клеточной лимфомы, рака яичка, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, гестационной трофобластической опухоли, рака уретры, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и опухоли Вильмса.