

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392537 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.25

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.06

(54) ИНГИБИРОВАНИЕ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ 1 (USP1)

(31) 63/171,796

(72) Изобретатель:

(32) 2021.04.07

Берри Лорен, Бакмелтер Александр
Джозеф (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/023669

(74) Представитель:

(87) WO 2022/216820 2022.10.13

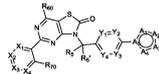
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(71) Заявитель:

ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены соединения для ингибирования убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1) и способы получения и применения, имеющие отношение к этим соединениям.

Таблица типичных соединений формулы Va, где группировка



A1

202392537

202392537

A1

ИНГИБИРОВАНИЕ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ 1 (USP1)

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка претендует на преимущество и приоритет в отношении предварительной заявки США под № 63/171796, поданной 7 апреля 2021 г., которая включена в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Согласно данному изобретению предложены соединения и относящиеся к ним способы, полезные для ингибирования убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1).

Предшествующий уровень техники

USP1 представляет собой цистеиновую изопептидазу подсемейства USP деубиквитилирующих ферментов (DUB). Полноразмерная USP1 человека состоит из 785 аминокислот, включая каталитическую триаду, составленную из Cys90, His593 и Asp751. USP1 катализирует деубиквитилирование ряда клеточных мишеней, вовлеченных в разные процессы, связанные с раком. Например, USP1 катализирует деубиквитилирование PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток), ключевого белка в синтезе «через» поврежденные участки (TLS), и FANCD2 (белка группы комплементации D2 при анемии Фанкони), ключевого белка в пути развития анемии Фанкони (FA). Эти пути, опосредуемые ответами на повреждение ДНК (DDR), необходимы для механизма репарации повреждения ДНК, вызываемого агентами, перекрестно сшивающими ДНК, такими как цисплатин, митомицин С, диэпоксидбутан, ионизирующее излучение и ультрафиолетовое излучение.

USP1 активируется в опухолях с мутацией в гене 1 рака молочной железы (BRCA1), и в случае с BRCA1 наблюдается синтетическая летальность. Опухоли с мутацией в гене BRCA и, в более широком смысле, с дефицитом рекомбинаций между гомологичными хромосомами (HRD) восприимчивы к ингибиторам поли(аденозиндифосфат(АДФ)-рибоза)-полимеразы (PARP) (Mateo и др., 2019). Несмотря на их эффективность, имеет место устойчивость к ингибиторам PARP, и это вызывает прогрессирование заболевания. Одним из механизмов устойчивости к ингибиторам PARP является восстановление стабильности репликативной вилки. USP1 защищает репликативные вилки от коллапса. Нокдаун или ингибирование USP1 приводит к сохранению моноубиквитилизованного PCNA в репликативной вилке и гибели клеток в

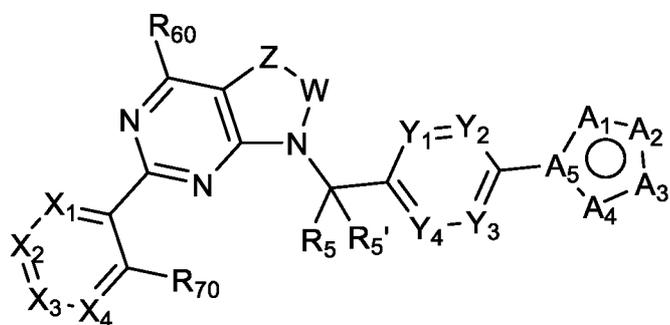
случае BRCA1-дефицитных клеток. Помимо этого, ингибирование USP1 оказывало антипролиферативное действие в клетках с мутацией в гене 1 BRCA, устойчивых к ингибитору PARP, и это позволяет предположить, что ингибиторы USP1 могут быть полезны при лечении опухолей с мутацией в гене BRCA, устойчивых к ингибиторам PARP.

USP1 воздействует на другие субстраты помимо PCNA и FANCD2, и показано, что она влияет на белки, участвующие в эпигенетических модификациях, такие как лизин-специфическая деметилаза 4A (KDM4A) и гистоновая метилтрансфераза (EZH2), а также на сигнальные пути, такие как путь развития анемии Фанкони и путь фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PI3K/АКТ). Таким образом, зависимости от USP1 предрасположены различные генетические факторы помимо мутаций в гене BRCA.

Таким образом, ингибирование USP1 низкомолекулярными ингибиторами может стать средством лечения раковых заболеваний, в том числе опухолей с мутацией в гене BRCA и других расстройств. В связи с этим сохраняется значительная потребность в сильнодействующих низкомолекулярных ингибиторах USP1.

Краткое описание сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли,
где

X₁ представляет собой CR₆ или N; X₂ представляет собой CR₇ или N; X₃ представляет собой CR₈ или N; и X₄ представляет собой CR₉ или N;

R₆ представляет собой атом водорода, галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкил, -O-(C₃-C₆)циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C₁-C₄)алкокси или -NR₆R₆';

R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода или галоген;

R_{70} представляет собой атом водорода, галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкил, -O-(C₃-C₆)циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C₁-C₄)алкокси или -NR_bR_b';

R_{60} представляет собой атом водорода, галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C₁-C₄)алкокси или -NR_bR_b';

Z и W вместе выбраны так, что образуют конденсированное 5- или 6-членное кольцо, выбранное из циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероциклоалкенила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом Z выбран из группы, состоящей из: -C(R₁₆)(R₁₆'-), -C(R₂₀)(R₂₀')-C(R₁₈)(R₁₈'-)*, -C(R₂₀)(R₂₀')-C(R₁₈)=*, -S-, -S-C(R₁₈)(R₁₈'-)*, -C(R₁₈)(R₁₈'-)-S-*, -N(R₁₄)-, -N(R₁₄)-C(R₁₈)(R₁₈'-)*, -N(R₁₄)-C(R₁₈)=*, -N=C(R₁₈)-*, -C(R₁₈)(R₁₈')-N(R₁₄)-*, -O-, -O-C(R₁₈)(R₁₈'-)*, -C(R₁₈)(R₁₈')-O-*, -O-C(R₁₈)=* и -C(R₂₀)=C(R₁₈)-*, где * обозначает место присоединения к W, и W выбран из группы, состоящей из: -(C=O)-, =C(R₉₀)- и -C(R₁₀)(R₁₀'-), при условии, что если Z представляет собой -N(R₁₄)-, то W не представляет собой -(C=O)-; или

Z и W вместе выбраны так, что образуют конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом Z выбран из группы, состоящей из -C(R₂₀)=*, -N=* и -S-C(R₁₈)=*, где * обозначает место присоединения к W; и W выбран из группы, состоящей из =N- и =C(R₉₀)-;

R_{90} выбран из группы, состоящей из атома водорода; гидроксила; (C₁-C₄)алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном, гидроксилом или -N(R_b)(R_b')'; (C₃-C₆)циклопропила, возможно замещенного одним или более чем одним (C₁-C₄)алкилом; -O-(C₁-C₄)алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном; группы (C₁-C₄)алкил-N(R_b)(R_b')'; -O-(C₃-C₆)циклоалкила; и 4-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

R_{10} , R_{10}' , R_{16} , R_{16}' , R_{18} , R_{18}' , R_{20} , R_{20}' каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидроксила, (C₁-C₄)алкила, возможно замещенного одним

или более чем одним галогеном, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном, группы (C_1-C_4) алкил- $\text{N}(\text{R}_b)(\text{R}_b')$; или каждая пара R_{16} и R_{16}' , R_{18} и R_{18}' и R_{20} и R_{20}' вместе образует спироциклический 3-6-членный циклоалкил, возможно замещенный одним или более R_a' ;

R_{14} выбран из группы, состоящей из атома водорода и (C_1-C_4) алкила;

R_5 и R_5' каждый независимо выбран из атома водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкила или группы $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил- $\text{N}(\text{R}_b)(\text{R}_b')$, при этом каждый алкил возможно замещен одним или более чем одним галогеном; или R_5 и R_5' вместе образуют (C_3-C_6) циклоалкильное кольцо, возможно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_1-C_4) алкила;

Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляет собой $-\text{C}(\text{R}_y)-$ или N , где каждый R_y независимо представляет собой атом водорода, галоген или (C_1-C_4) алкил;

каждый из A_1 , A_2 , A_3 и A_4 независимо выбран из группы, состоящей из $\text{C}(\text{R}_2)$, $\text{N}(\text{R}_1)$, O и S ;

A_5 представляет собой N или CR_2 ;

при этом A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 вместе образуют 5-членное гетероарильное кольцо;

при этом

каждый R_1 независимо представляет собой связь, атом водорода, (C_1-C_4) алкил, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N , O и S , при этом каждый (C_1-C_4) алкил или $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил возможно независимо замещен одним или более R_a , и каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил возможно независимо замещен одним или более R_a' ;

каждый R_2 независимо представляет собой связь, атом водорода, (C_1-C_4) алкил, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N , O и S , при этом каждый (C_1-C_4) алкил или $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил возможно независимо замещен одним или более R_a , и каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил возможно независимо замещен одним или более R_a' ; или

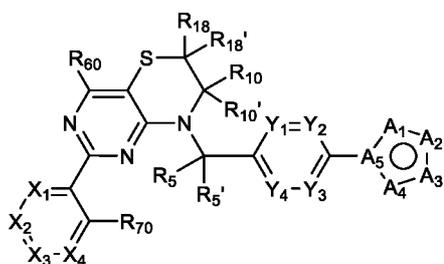
в случае наличия двух R_2 на соседних атомах углерода в A_1 , A_2 , A_3 или A_4 они могут вместе образовывать конденсированное кольцо, выбранное из 5-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N , O или S , или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N , O или S , при этом каждое кольцо возможно может быть независимо замещено одним или более R_a' ;

каждый R_a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксила, $-N(R_b)(R_b')$, (C_1-C_4) алкокси, возможно замещенного одним или более R_a , и 3-6-членного циклоалкила, возможно замещенного одним или более R_a ;

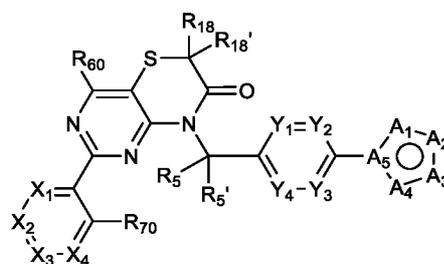
каждый R_a' независимо представляет собой галоген или (C_1-C_4) алкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном, и

каждый R_b и R_b' независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-S-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-C(R_{10})(R_{10}')$ -, как например, соединение формулы (IIa); или где Z представляет собой $-S-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IIIa):



(IIa)

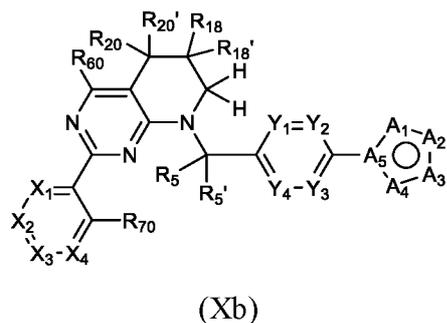
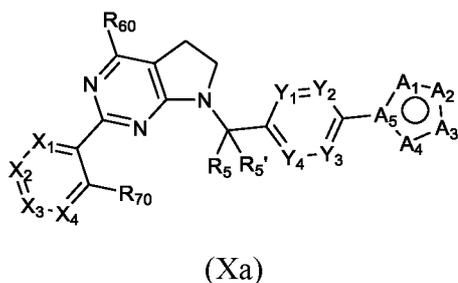


(IIIa)

либо его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{18} , R_{18}' , R_{10} , R_{10}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

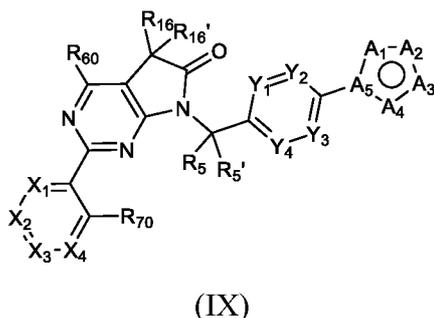
Следует понимать, что упоминание, например, формулы (II), включает каждую из комбинации, например, формулы (IIa), (IIb) и (IIc). Это аналогичным образом применимо и к другим формулам, представленным в данном описании.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-CH_2-$, и W представляет собой $-CH_2-$, как например, соединение формулы (Xa); или где Z представляет собой $-C(R_{20})(R_{20}')C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-CH_2-$, как например, соединение формулы (Xb):



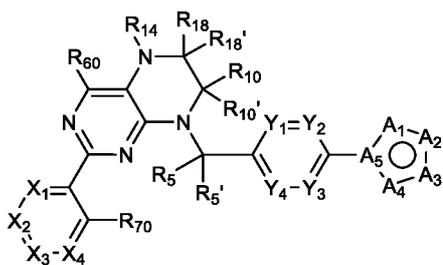
либо его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{18} , R_{18}' , R_{20} , R_{20}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-C(R_{16})(R_{16}')$ -, а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IX):

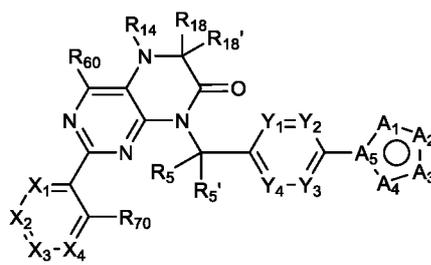


или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{16} , R_{16}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-N(R_{14})-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-C(R_{10})(R_{10}')$ -, как например, соединение формулы (IIb); или где Z представляет собой $-N(R_{14})-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IIIb):



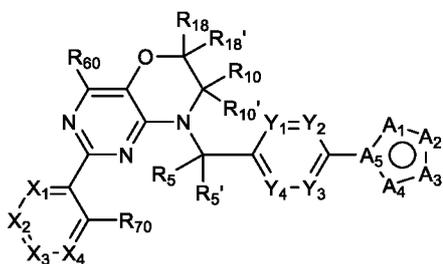
(IIIb)



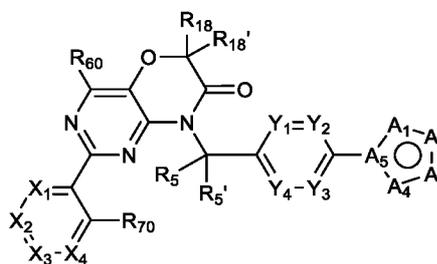
(IIIb)

либо его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{14} , R_{18} , R_{18}' , R_{10} , R_{10}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-O-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-C(R_{10})(R_{10}')$ -, как например, соединение формулы (IIIc); или где Z представляет собой $-O-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IIIc):



(IIIc)

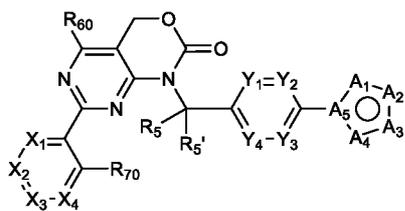


(IIIc)

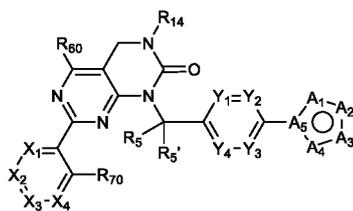
либо его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{18} , R_{18}' , R_{10} , R_{10}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан в данной заявке применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-CH_2-O-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IVa); или где Z представляет собой $-CH_2-N(R_{14})-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IVb); или где Z

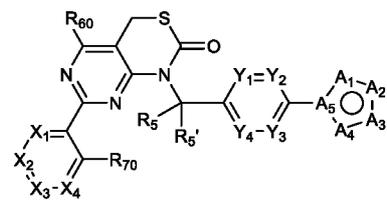
представляет собой $-\text{CH}_2-\text{S}-*$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(\text{C}=\text{O})-$, как например, соединение формулы (IVc):



(IVa)



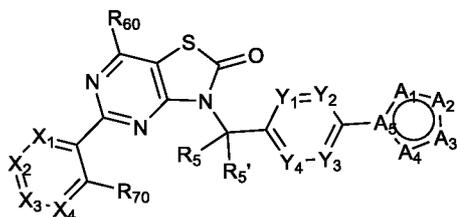
(IVb)



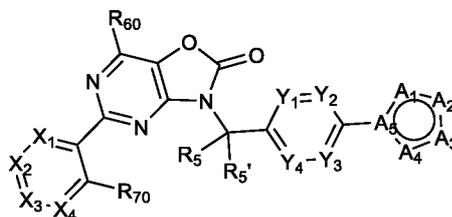
(IVc)

либо его фармацевтически приемлемая соль, где $X_1, X_2, X_3, X_4, R_{60}, R_{70}, R_{14}, R_5, R_5', Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A_1, A_2, A_3, A_4$ и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-\text{S}-$, а W представляет собой $-(\text{C}=\text{O})-$, как например, соединение формулы (Va); или где Z представляет собой $-\text{O}-$, а W представляет собой $-(\text{C}=\text{O})-$, как например, соединение формулы (Vb):



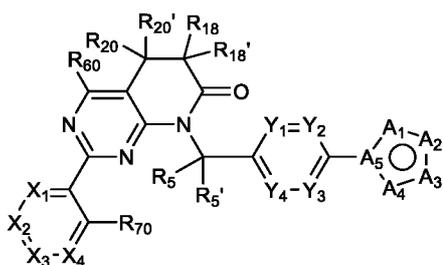
(Va)



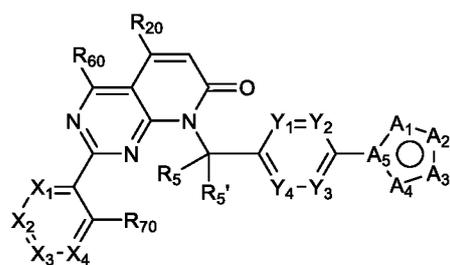
(Vb)

либо его фармацевтически приемлемая соль, где $X_1, X_2, X_3, X_4, R_{60}, R_{70}, R_5, R_5', Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A_1, A_2, A_3, A_4$ и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}_{20})(\text{R}_{20}')-\text{C}(\text{R}_{18})(\text{R}_{18}')-$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(\text{C}=\text{O})-$, как например, соединение формулы (VIa); или где Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}_{20})=\text{CH}-$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(\text{C}=\text{O})-$, как например, соединение формулы (VIb):



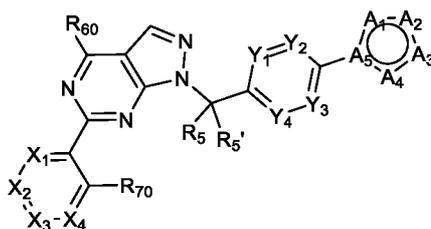
(VIa)



(VIb)

либо его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{18} , R_{18}' , R_{20} , R_{20}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

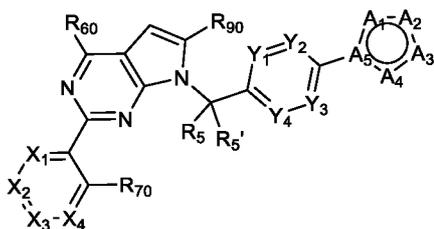
В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-C(H)=$, а W представляет собой $=N-$, как например, соединение формулы (VII):



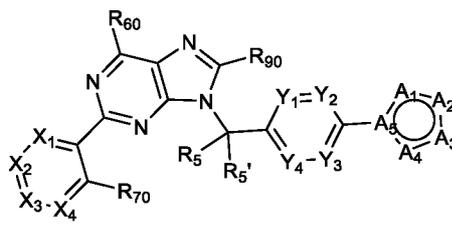
(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-CH=$, а W представляет собой $=C(R_{90})-$, как например, соединение формулы (VIIIa); или где Z представляет собой $-N=$, а W представляет собой $=C(R_{90})-$, как например, соединение формулы (VIIIb):



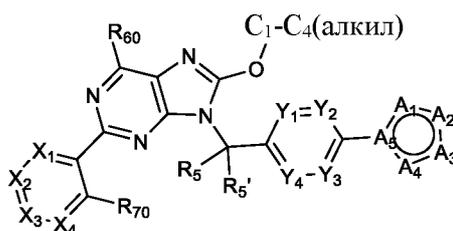
(VIIIa)



(VIIIb)

либо его фармацевтически приемлемая соль, где $X_1, X_2, X_3, X_4, R_{60}, R_{70}, R_{90}, R_5, R_5', Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A_1, A_2, A_3, A_4$ и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (VIIIb), где R_{90} представляет собой $-O-(C_1-C_4)$ алкил (например, метокси), как например, соединение формулы (VIIIc):



(VIIIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $X_1, X_2, X_3, X_4, R_{60}, R_{70}, R_5, R_5', Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A_1, A_2, A_3, A_4$ и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I).

Другой аспект данной заявки относится к способу лечения или предупреждения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с модулированием убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1), эффективного количества соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Другой аспект данной заявки относится к способу ингибирования убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из формул (I)-(X) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект данной заявки относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

В конечном итоге, согласно настоящей заявке медицинскому сообществу предложены соединения для разработки новых фармацевтических композиций, механизм

действия которых заключается в ингибировании ферментов USP1. Другой аспект настоящей заявки относится к соединению любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в способе лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с ингибированием USP1. Согласно настоящей заявке предложены ингибиторы USP1, представляющие собой терапевтические агенты для лечения заболеваний, таких как рак и другие заболевания, ассоциированные с модулированием убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1). Кроме того, согласно настоящей заявке предложены способы лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с модулированием убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1), в том числе, но не ограничиваясь этим, рака, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере от одного из указанных заболеваний или расстройств, соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект данной заявки относится к способу ингибирования или снижения активности, связанной с репарацией ДНК, модулируемой убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Другой аспект настоящей заявки относится к соединению любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру, для применения в способе ингибирования или снижения активности, связанной с репарацией ДНК, модулируемой убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1). Другой аспект настоящей заявки относится к соединению любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или расстройства, ассоциированного с повреждением ДНК. Другой аспект настоящей заявки относится к применению соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с ингибированием USP1. Другой аспект данной заявки относится к способу лечения или предупреждения заболевания или расстройства, ассоциированного с повреждением ДНК. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с

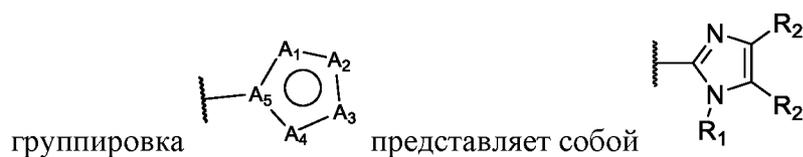
повреждением ДНК, эффективного количества соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект данной заявки относится к способу лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении рака, эффективного количества соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Другой аспект настоящей заявки относится к соединению любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в способе лечения или предупреждения рака. Другой аспект настоящей заявки относится к применению соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

Другой аспект настоящей заявки относится к применению соединения любой из формул (I)-(X) либо его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного средства для ингибирования или снижения активности, связанной с репарацией ДНК, модулируемой убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1).

Краткое описание фигур

На **Фиг. 1** представлена таблица типичных соединений формулы (Va), где

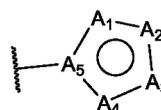


На **Фиг. 2** представлена таблица типичных соединений формулы (Va), где R₇₀

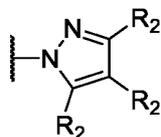


На **Фиг. 3** представлена таблица типичных соединений формулы (Va), где R₇₀

представляет собой циклопропил, а группировка



представляет собой



На **Фиг. 4** представлена таблица типичных соединений формулы (Va).

На **Фиг. 5** представлена таблица типичных соединений формулы (I), (IIa), (IIb) или (IIc).

На **Фиг. 6** представлена таблица типичных соединений формулы (I), (IIIa), (IIIb) или (IIIc).

На **Фиг. 7** представлена таблица типичных соединений формулы (I), (IVa), (IVb) или (IVc).

На **Фиг. 8** представлена таблица типичных соединений формулы (Vb).

На **Фиг. 9** представлена таблица типичных соединений формулы (VIa) или (VIb).

На **Фиг. 10** представлена таблица типичных соединений формулы (VII).

На **Фиг. 11** представлена таблица типичных соединений формулы (VIIIa), (VIIIb) или (VIIIc).

На **Фиг. 12** представлена таблица типичных соединений формулы (I), (Xa) или (Xb).

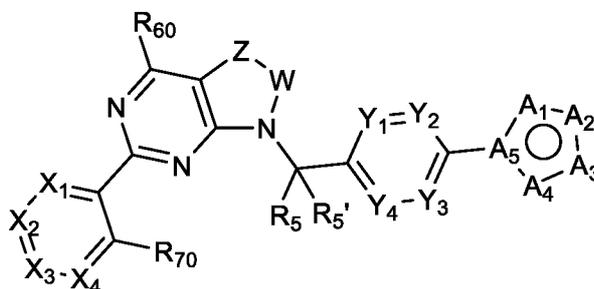
Подробное описание

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, включая стандартные химические способы. Подходящие пути синтеза изображены в приведенном ниже разделе Примеры.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью подходов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием описанных ниже способов в сочетании со способами синтеза, известными в области химического органического синтеза, или их вариантами, которые очевидны специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются этим, те способы, которые описаны ниже. Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать, следуя стадиям, приведенным на общих схемах, показанных ниже. Исходные вещества либо имеются в продаже, либо их получают,

используя известные описанные в литературе методики, или как проиллюстрировано далее.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I):



(I),

где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , Z , W , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан в данной заявке, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях X_1 представляет собой CR_6 или N ; X_2 представляет собой CR_7 или N ; X_3 представляет собой CR_8 или N ; и X_4 представляет собой CR_9 или N ; при условии, что не более двух из X_1 , X_2 , X_3 или X_4 представляют собой N , а соседние положения X_1 , X_2 , X_3 или X_4 не могут одновременно представлять собой N . В некоторых воплощениях только один из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 представляет собой N . В некоторых воплощениях только два из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 представляют собой N . В некоторых воплощениях только в двух несмежных положениях X_1 , X_2 , X_3 , X_4 каждый представляет собой N . В некоторых воплощениях X_1 представляет собой CR_6 , X_2 представляет собой CR_7 , X_3 представляет собой CR_8 , и X_4 представляет собой N . В некоторых воплощениях X_1 представляет собой N ; X_2 представляет собой CR_7 ; X_3 представляет собой CR_8 ; и X_4 представляет собой CR_9 . В некоторых воплощениях X_1 представляет собой CR_6 ; X_2 представляет собой N ; X_3 представляет собой CR_8 ; и X_4 представляет собой CR_9 . В некоторых воплощениях X_1 представляет собой CR_6 ; X_2 представляет собой CR_7 ; X_3 представляет собой N ; и X_4 представляет собой CR_9 .

X_1 представляет собой CR_6 или N ; X_2 представляет собой CR_7 или N ; X_3 представляет собой CR_8 или N ; и X_4 представляет собой CR_9 или N ; при условии, что не более двух из X_1 , X_2 , X_3 или X_4 представляют собой N , и соседние положения X_1 , X_2 , X_3 или X_4 не могут одновременно представлять собой N .

В некоторых воплощениях, если X_2 представляет собой N , то X_1 представляет собой CR_6 , и X_3 представляет собой CR_8 ; и если X_3 представляет собой N , то X_2 представляет собой CR_7 , и X_4 представляет собой CR_9 . В некоторых воплощениях, если X_2 представляет собой N , то X_1 и X_3 не могут представлять собой N ; и если X_3 представляет собой N , то X_2 и X_4 не могут представлять собой N .

В некоторых воплощениях R_6 представляет собой атом водорода; метил или этил, при этом метил или этил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксила или галогена (например, F); циклопропил, циклобутил или циклогексил, при этом циклопропил, циклобутил или циклогексил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, гидроксила, метокси, $-N(R_b)(R_{b'})$ или галогена (например, F); или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, гидроксила, метокси, $-N(R_b)(R_{b'})$ или галогена (например, F). В некоторых воплощениях R_6 выбран из группы, состоящей из $-H$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-COH(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2COH(CH_3)_2$, метилциклопропана, оксетана, азетидина, N-метилазетидина, циклопентила, циклогексила, $-CH_2CH_2N$ -диметила, $-O-CH_3$, $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2F$, $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2CF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ и $-O$ -циклопропила.

В некоторых воплощениях R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода или галоген. В некоторых воплощениях R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода или F. В некоторых воплощениях R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода или Cl. В некоторых воплощениях R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода, F или Cl.

В некоторых воплощениях R_{60} представляет собой атом водорода, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом N или O, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_{b'}$. В некоторых воплощениях R_{60} выбран из группы, состоящей из: атома водорода, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-COH(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2COH(CH_3)_2$, метилциклопропана, оксетана, азетидина, N-метилазетидина, циклопентила, циклогексила, $-CH_2CH_2N$ -диметила, $-O-CH_3$, $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2F$, $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2CF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ и $-O$ -циклопропила.

В некоторых воплощениях R_{70} представляет собой атом водорода, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом N или O, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_b'$. В некоторых воплощениях R_{70} выбран из группы, состоящей из: атома водорода, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-SOH(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2COH(CH_3)_2$, метилциклопропана, оксетана, азетидина, N-метилазетидина, циклопентила, циклогексила, $-CH_2CH_2N$ -диметила, $-O-CH_3$, $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2F$, $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2CF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ и $-O$ -циклопропила.

В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый независимо представляет собой атом водорода или галоген (например, F). В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый независимо представляет собой атом водорода, F или Cl. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, возможно замещенный одним или более F, $-O-(C_1-C_4)$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, группы $-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R_b)(R_b')$, где алкил возможно замещен одним или более F. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый независимо представляет собой атом водорода; метил или этил, каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним галогеном; циклопропил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном; или $-O-(C_1-C_4)$ алкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый независимо представляет собой атом водорода; метил или этил, каждый из которых возможно замещен одним или более F; циклопропил, возможно замещенный одним или более F; или $-O-(C_1-C_4)$ алкил, возможно замещенный одним или более F. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый независимо представляет собой атом водорода, $-F$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2N$ -диметил. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' каждый независимо представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' вместе образуют спироциклический циклопропил.

В некоторых воплощениях R_5 и R_5' вместе образуют спироциклический циклопропил, циклобутил или циклогексил, возможно замещенный метилом или галогеном. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' вместе образуют спироциклический

циклопропил или циклобутил, возможно замещенный метилом или F. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' вместе образуют спироциклический циклопропил, возможно замещенный метилом или F. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' вместе образуют спироциклический циклопропил, возможно замещенный метилом. В некоторых воплощениях R_5 и R_5' вместе образуют (C_3-C_6) циклоалкильное кольцо, возможно замещенное одним или более чем одним F или метилом.

В некоторых воплощениях Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляет собой $-C(R_y)-$, при этом R_y является таким, как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляет собой $-C(R_y)-$, при этом каждый R_y независимо представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляет собой $-C(R_y)-$, при этом одна, две или три группы R_y независимо представляют собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F либо Cl, а каждый оставшийся R_y представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях Y_1 представляет собой $-C(R_y)-$, при этом R_y представляет собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F либо Cl, и каждый из Y_2 , Y_3 и Y_4 представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях Y_2 представляет собой $-C(R_y)-$, при этом R_y представляет собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F либо Cl, и каждый из Y_1 , Y_3 и Y_4 представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях Y_3 представляет собой $-C(R_y)-$, при этом R_y представляет собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F либо Cl, и каждый из Y_1 , Y_2 и Y_4 независимо представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях Y_4 представляет собой $-C(R_y)-$, при этом R_y представляет собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F либо Cl, и каждый из Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляет собой $-C(R_y)-$, при этом один R_y представляет собой F, а каждый оставшийся R_y представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях любой из Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 представляет собой N, а каждый из оставшихся Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 независимо представляет собой $-C(R_y)-$, где каждый R_y независимо представляет собой атом водорода или галоген (например, F или Cl). В некоторых воплощениях любые два из Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 представляют собой N, а каждый из оставшихся Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 независимо представляет собой $-C(R_y)-$, где каждый R_y независимо представляет собой атом водорода или галоген (например, F или Cl). В

некоторых воплощениях любой из Y_1 или Y_2 представляет собой N, а оставшийся из Y_1 и Y_2 представляет собой $-C(R_y)-$, где R_y представляет собой атом водорода или галоген (например, F или Cl). В некоторых воплощениях любой из Y_3 или Y_4 , представляет собой N, а оставшийся из Y_3 и Y_4 представляет собой $-C(R_y)-$, где R_y представляет собой атом водорода или галоген (например, F или Cl). В некоторых воплощениях любой из Y_1 или Y_2 представляет собой N, а оставшийся из Y_1 и Y_2 и каждый из Y_3 и Y_4 независимо представляет собой $-C(R_y)-$, где каждый R_y независимо представляет собой атом водорода или галоген (например, F или Cl). В некоторых воплощениях любой из Y_3 или Y_4 представляет собой N, а оставшийся из Y_3 и Y_4 и каждый из Y_1 и Y_2 независимо представляет собой $-C(R_y)-$, где каждый R_y независимо представляет собой атом водорода, галоген (например, F или Cl) или (C_1-C_4) алкил (например, метил). В некоторых воплощениях любой из Y_3 или Y_4 представляет собой N, а оставшийся из Y_3 и Y_4 и каждый из Y_1 и Y_2 независимо представляет собой $-C(R_y)-$, где каждый R_y представляет собой метил. В некоторых воплощениях любой из Y_3 или Y_4 представляет собой N, а оставшийся из Y_3 и Y_4 и каждый из Y_1 и Y_2 независимо представляет собой $-C(R_y)-$, где каждый R_y представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях любой из Y_1 или Y_4 представляет собой N, а оставшийся из Y_3 и Y_4 и каждый из Y_1 и Y_2 независимо представляет собой $-C(R_y)-$, где каждый R_y представляет собой метил.

В некоторых воплощениях A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 вместе образуют возможно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых воплощениях A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 вместе образуют возможно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов азота. В некоторых воплощениях A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 вместе образуют возможно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или два гетероатома азота. В некоторых воплощениях A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 вместе образуют возможно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее в общей сложности один гетероатом азота. В некоторых воплощениях A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 вместе образуют возможно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее в общей сложности два гетероатома азота. В некоторых воплощениях A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 вместе образуют возможно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее в общей сложности два не являющихся соседними гетероатома азота. В некоторых воплощениях A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 вместе образуют возможно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо и один или два из A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 представляет(ют) собой NR_1 , а каждый оставшийся из A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 представляет собой CR_2 .

В некоторых воплощениях каждый из A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 выбран из группы, состоящей из CR_2 , NR_1 , O и S , чтобы образовывалось 5-членное гетероарильное кольцо. В некоторых воплощениях A_1 представляет собой N . В некоторых воплощениях A_2 представляет собой CR_2 . В некоторых воплощениях A_3 представляет собой CR_2 . В некоторых воплощениях A_4 представляет собой NR_1 . В некоторых воплощениях A_5 представляет собой CR_2 или N . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_2 представляет собой CR_2 , при этом R_2 является таким, как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_2 представляет собой CR_2 , где R_2 представляет собой метил, возможно замещенный одним или более F . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_2 представляет собой CR_2 , где R_2 представляет собой $-CF_3$. В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_3 представляет собой CR_2 , при этом R_2 является таким, как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_3 представляет собой CH . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_2 представляет собой CR_2 , где R_2 представляет собой метил, возможно замещенный одним или более F , и A_3 представляет собой CR_2 , при этом R_2 является таким, как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_2 представляет собой CF_3 , и A_3 представляет собой CH . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_4 представляет собой NR_1 , при этом R_1 является таким, как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_4 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой метил, атом водорода или 3-6-членный циклоалкил либо гетероциклоалкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном или метилом. В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где

R_1 представляет собой связь, и A_4 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой метил или оксетан.

В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, и A_2 представляет собой NR_1 или CR_2 . В некоторых воплощениях A_3 представляет собой NR_1 или CR_2 , если A_2 представляет собой $-CH$. В некоторых воплощениях A_3 представляет собой CH , NH , O или S , если A_2 представляет собой CR_2 , и R_2 не является атомом водорода, и A_4 представляет собой CR_2 , и A_5 представляет собой C . В некоторых воплощениях A_3 представляет собой CH или NR_1 , где R_1 представляет собой связь, если A_2 представляет собой NR_1 , или если A_4 представляет собой NR_1 , или если A_5 представляет собой N . В некоторых воплощениях A_4 представляет собой NR_1 или CR_2 , и A_5 представляет собой N или C . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой NR_1 или CR_2 , A_4 представляет собой NR_1 или CR_2 , и A_5 представляет собой N или C . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой N , A_2 представляет собой CH , A_3 представляет собой NR_1 или CR_2 , A_4 представляет собой NR_1 или CR_2 , и A_5 представляет собой N или C . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой CR_2 , A_3 представляет собой CH_2 , NH , O или S , A_4 представляет собой CR_2 , и A_5 представляет собой C . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой NR_1 , A_3 представляет собой CH или N , A_4 представляет собой NR_1 или CR_2 , и A_5 представляет собой C или N . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой NR_1 или CR_2 , A_3 представляет собой CH или NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_4 представляет собой NR_1 , и A_5 представляет собой C или N . В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой NR_1 или CR_2 , A_3 представляет собой CH или N , A_4 представляет собой NR_1 или CR_2 , и A_5 представляет собой N .

В некоторых воплощениях R_1 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 представляет собой связь, атом водорода, метил, этил, пропил (например, *n*-пропил или изопропил), бутил (например, *n*-бутил или изобутил), метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетан или азетидин, при этом метил, этил, пропил (например, *n*-пропил или изопропил), бутил (например, *n*-бутил или изобутил), метокси, этокси, пропокси или бутокси каждый возможно замещен одним или более R_a , а циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетан или азетидин каждый возможно замещен одним или более R_a , как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и

подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях R_1 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из: связи, атома водорода, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, метилциклопропана, оксетана, азетидина, N-метилазетидина, циклопентила, циклогексила и $-CH_2CH_2N$ -диметила.

В некоторых воплощениях R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 выбран из группы, состоящей из: связи, атома водорода, (C_1-C_4) алкила, $-O-(C_1-C_4)$ алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом указанный (C_1-C_4) алкил или $-O-(C_1-C_4)$ алкил каждый возможно замещен одним или более R_a , а указанный 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил каждый возможно замещен одним или более R_a . В некоторых воплощениях R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 представляет собой связанный через атом кислорода 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил либо связанный через атом азота 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых воплощениях R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из: связи, атома водорода, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, метилциклопропана, оксетана, азетидина, N-метилазетидина, циклопентила, циклогексила, $-CH_2CH_2N$ -диметила, $-O-CH_3$, $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2F$, $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2CF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ и $-O$ -циклопропила.

В некоторых воплощениях, в случае наличия двух R_2 на соседних атомах углерода в A_1 , A_2 , A_3 или A_4 , они могут вместе образовывать конденсированное кольцо, выбранное из 5-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, при этом каждое кольцо возможно может быть независимо замещено одним или более R_a .

В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой CR_2 , где R_2 представляет собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F, и A_4 представляет собой NR_1 , при этом R_1 является таким, как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым

нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой CR_2 , где R_2 представляет собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F, A_3 представляет собой CR_2 , и A_4 представляет собой NR_1 , при этом R_1 и R_2 каждый независимо является таким, как определено применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)). В некоторых воплощениях A_1 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой CF_3 , A_3 представляет собой CH , и A_4 представляет собой NR_1 , где R_1 представляет собой метил или оксетан.

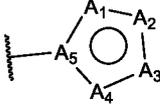
В некоторых воплощениях каждый R_a в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-N(R_b)(R_b')$, (C_1-C_4) алкокси, возможно замещенного одним или более $R_{a'}$, и 3-6-членного циклоалкила, возможно замещенного одним или более $R_{a'}$. В некоторых воплощениях каждый R_a в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, гидроксила, $-N(R_b)(R_b')$, метокси или этокси, возможно замещенного одним или более $R_{a'}$, и циклопропила, циклобутила или циклогексила, возможно замещенного одним или более $R_{a'}$. В некоторых воплощениях каждый R_a в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из F, гидроксила, $-N(R_b)(R_b')$, метокси, возможно замещенного одним или более $R_{a'}$, и циклопропила, возможно замещенного одним или более $R_{a'}$.

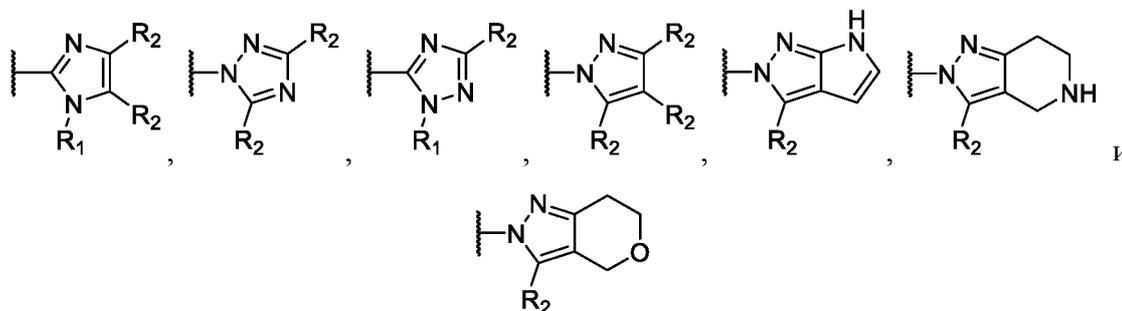
В некоторых воплощениях каждый $R_{a'}$ в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена или (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном. В некоторых воплощениях каждый $R_{a'}$ в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl или метила, этила, пропила (например, *n*-пропила или изопропила) или бутила (например, *n*-бутила или изобутила), возможно замещенного одним или более F или Cl. В некоторых воплощениях каждый $R_{a'}$ в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из F или метила, возможно замещенного одним или более F.

В некоторых воплощениях каждый из R_b и R_b' в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном. В некоторых воплощениях каждый из R_b и R_b' в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, метила, этила, пропила (например, *n*-пропила или изопропила) или бутила (например, *n*-бутила или изобутила), при этом каждая алкильная

группировка возможно замещена одним или более Cl или F. В некоторых воплощениях каждый из R_b и R_b' в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода или метила, возможно замещенного одним или более F. В некоторых воплощениях каждый из R_b и R_b' в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 представляет собой метил. В некоторых воплощениях каждый из R_b и R_b' в каждом R_1 или R_2 в A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях соединение, предложенное согласно данному изобретению, представляет собой соединение, где A_1 представляет собой NR_1 , при этом R_1 представляет собой связь, A_2 представляет собой CR_2 , при этом R_2 представляет собой метил, возможно замещенный одним или более F (например, CF_3), A_3 представляет собой CH , A_4 представляет собой NR_1 , при этом R_1 представляет собой метил или 3-6-членный гетероарил, содержащий гетероатом O, и A_5 представляет собой C. В некоторых воплощениях соединение, предложенное согласно данному изобретению, представляет собой соединение, где A_1 представляет собой CR_2 , и R_2 в A_1 представляет собой атом водорода или метил, возможно замещенный одним или более F (например, CF_3), A_2 представляет собой CR_2 , при этом R_2 в A_2 представляет собой атом водорода или метил, возможно замещенный одним или более F (например, CF_3), A_3 представляет собой CH , A_4 представляет собой NR_1 , при этом R_1 представляет собой связь, и A_5 представляет собой N. В некоторых воплощениях соединение, предложенное согласно данному изобретению, представляет собой соединение, где A_1 представляет собой CH , A_2 представляет собой CH , A_3 представляет собой CH , A_4 представляет собой NR_1 , при этом R_1 представляет собой связь, и A_5 представляет собой N.

В некоторых воплощениях группировка  выбрана из группы, состоящей из:



В некоторых воплощениях Z и W вместе выбраны так, что образуют возможно замещенное конденсированное 5- или 6-членное кольцо, выбранное из циклоалкильного, циклоалкенильного, гетероциклоалкильного, имеющего 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из N, O или S, или гетероциклоалкенильного, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, кольца. В некоторых воплощениях Z и W вместе выбраны так, что образуют возможно замещенное конденсированное 5- или 6-членное кольцо, выбранное из циклоалкильного, циклоалкенильного, гетероциклоалкильного, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероциклоалкенильного, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, кольца, при этом Z выбран из группы, состоящей из: $-C(R_{16})(R_{16}')$ -, $-C(R_{18})(R_{18}')$ -, $-C(R_{20})(R_{20}')-C(R_{18})(R_{18}')-*$, $-S-$, $-S-C(R_{18})(R_{18}')-*$, $-C(R_{18})(R_{18}')-S-*$, $-N(R_{14})-$, $-N(R_{14})-C(R_{18})(R_{18}')-*$, $-C(R_{18})(R_{18}')-N(R_{14})-*$, $-O-$, $-O-C(R_{18})(R_{18}')-*$, $-C(R_{18})(R_{18}')-O-*$ и $-C(R_{20})=C(R_{18})-*$, где * обозначает место присоединения к W, и W выбран из группы, состоящей из $-(C=O)-$ и $-C(R_{10})(R_{10}')-$. В некоторых воплощениях Z и W вместе выбраны так, что образуют конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероциклоалкенильное, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, кольцо, содержащее один гетероатом азота. В некоторых воплощениях Z и W вместе выбраны так, что образуют конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероциклоалкенильное, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, кольцо, содержащее один гетероатом азота и один гетероатом S.

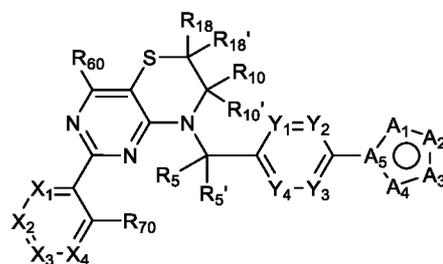
В некоторых воплощениях R_{14} представляет собой атом водорода. В некоторых воплощениях R_{14} представляет собой (C_1-C_4) алкил. В некоторых воплощениях R_{14} представляет собой метил. В некоторых воплощениях R_{14} представляет собой этил, пропил (например, *n*-пропил или изопропил) или бутил (например, *n*-бутил или изобутил).

В некоторых воплощениях Z и W вместе выбраны так, что образуют возможно замещенное конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S. В некоторых воплощениях Z и W вместе выбраны так, что образуют возможно замещенное конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один гетероатом или два гетероатома азота. В некоторых воплощениях Z и W вместе выбраны так, что образуют возможно замещенное конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом Z выбран из группы, состоящей из: $-C(R_{20})=$, $-N=$ или $-C(R_{16})(R_{16}')-$; и W выбран из группы, состоящей из: $=N-$ и $=C(R_{90})-$.

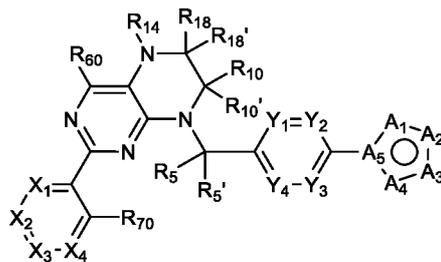
В некоторых воплощениях R_{90} в W выбран из группы, состоящей из атома водорода; (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном, гидроксилом или $-N(R_b)(R_{b'})$; (C_3-C_6) циклопропила, возможно замещенного одним или более чем одним (C_1-C_4) алкилом; $-O-(C_1-C_4)$ алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном; и группы (C_1-C_4) алкил- $N(R_b)(R_{b'})$, при этом R_b и $R_{b'}$ являются такими, как определено в данном описании применительно к формуле (I) и описано в классах и подклассах в данном описании (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)).

В некоторых воплощениях R_{10} , R_{10}' , R_{16} , R_{16}' , R_{18} , R_{18}' , R_{20} и R_{20}' каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном, $-O-(C_1-C_4)$ алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном, и группы (C_1-C_4) алкил- $N(R_b)(R_{b'})$; или каждая пара R_{16} и R_{16}' , R_{18} и R_{18}' и R_{20} и R_{20}' вместе образует спироциклический 3-6-членный циклоалкил, возможно замещенный одним или более $R_{a'}$.

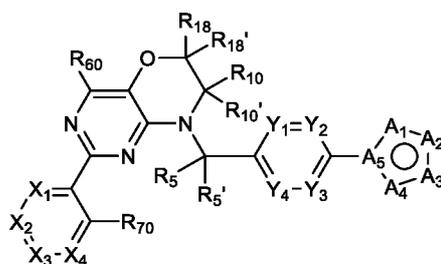
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (IIa), формулы (IIb) или формулы (IIc). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-S-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-C(R_{10})(R_{10}')$ -, как например, соединение формулы (IIa). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-N(R_{14})-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-C(R_{10})(R_{10}')$ -, как например, соединение формулы (IIb). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-O-C(R_{18})(R_{18}')-$ *, при этом * обозначает место присоединения к W , а W представляет собой $-C(R_{10})(R_{10}')$ -, как например, соединение формулы (IIc):



(IIa),



(IIb),

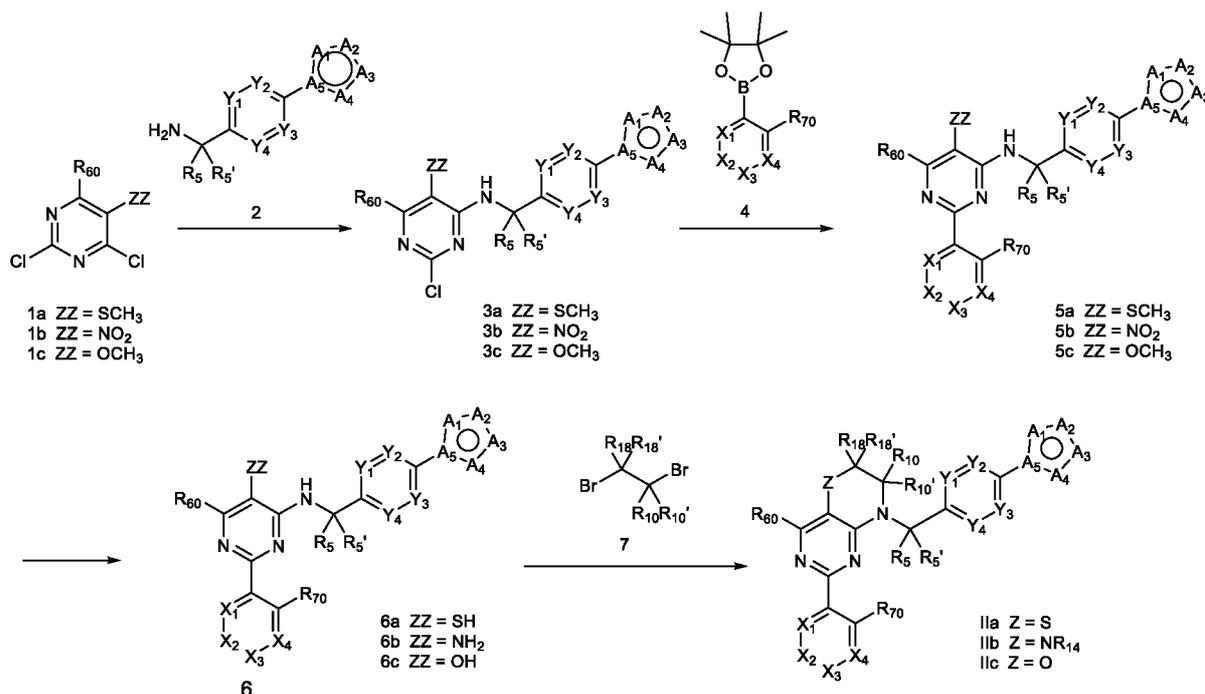


(IIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{18} , R_{18}' , R_{10} , R_{10}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

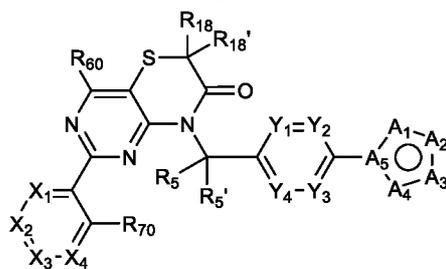
В некоторых воплощениях соединение формулы (IIa), формулы (IIb) или формулы (IIc) может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 1, показанной ниже.

Общая схема 1. Типичный синтез соединений формулы II

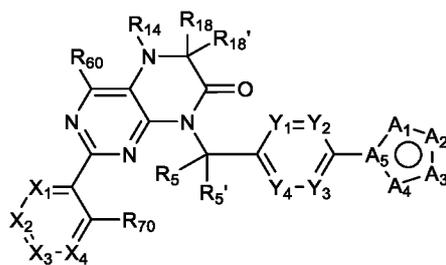


Общий способ получения соединений формулы II приводится на общей схеме 1. В результате аминирования соединения **1** с использованием соединения **2** в присутствии основания (т.е. карбоната калия (K_2CO_3)) в растворителе (т.е. *N,N*-диметилформамиде (DMF)) образуется соединение **3**. Посредством сочетания соединения **3** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$)) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают соединение **5**. В результате обработки соединения **5a** ($Z = SCH_3$) метантиолатом натрия в растворителе (например, гексаметилфосфорамиде (HMPA)) при повышенной температуре получают соединение **6a** ($Z = SH$). После восстановления соединения **5b** ($Z = NO_2$) с использованием металла (например, порошка железа) и хлорида аммония в смеси растворителей (например, этанол/THF(тетрагидрофуран)/вода) получают соединение **6b** ($Z = NH_2$). В результате обработки соединения **5c** ($Z = OCH_3$) бортрибромидом в растворителе (например, дихлорметане (DCM)) получают соединение **6c** ($Z = OH$). После обработки соединения **6** возможно замещенным 1,2-дибромэтаном **7** получают желаемое соединение формулы (II). После обработки соединения формулы IIb, где R_{14} представляет собой H, основанием (например, гидридом натрия) и алкилгалогенидом (например, метилиодидом) в растворителе (например, DMF) получают желаемые соединения формулы (IIb), где R_{14} представляет собой алкил.

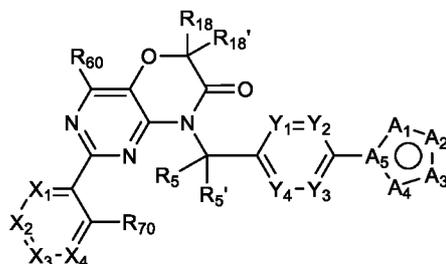
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (IIIa), формулы (IIIb) или формулы (IIIc). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-S-C(R_{18})(R_{18}')-*$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IIIa). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-N(R_{14})-C(R_{18})(R_{18}')-*$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IIIb). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-O-C(R_{18})(R_{18}')-*$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IIIc):



(IIIa),



(IIIb),

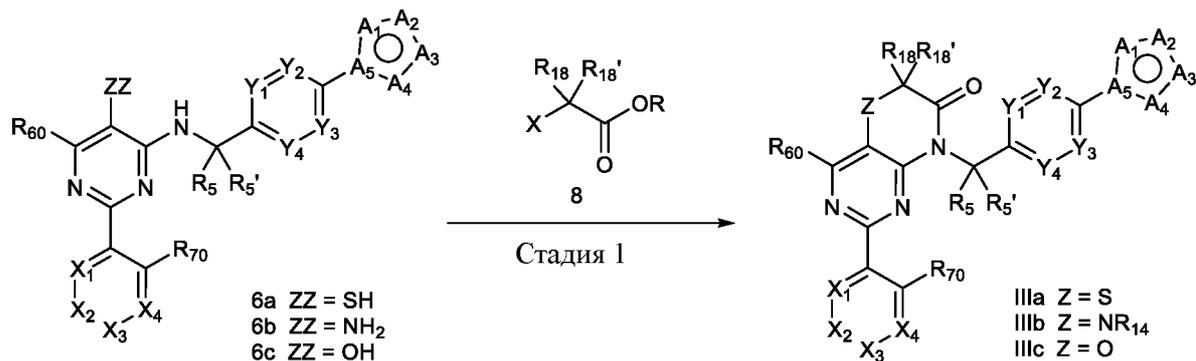


(IIIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{18} , R_{18}' , R_{10} , R_{10}' , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

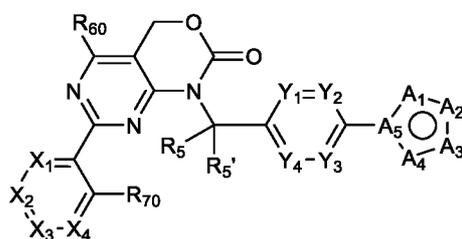
В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (IIIa), формулы (IIIb) или формулы (IIIc), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 2, показанной ниже.

Общая схема 2. Типичный синтез соединений формулы III

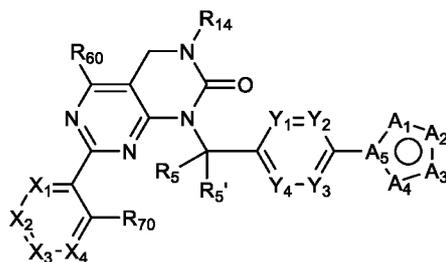


Общий способ получения соединений формулы III приводится на общей схеме 2. В результате алкилирования соединения **6** с использованием промежуточного соединения **8**, где X представляет собой галоген, в присутствии основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, ацетонитриле (ACN)) получают желаемые соединения формулы (III). После обработки соединения формулы IIIb, где R₁₄ представляет собой H, основанием (например, гидридом натрия) и алкилгалогенидом (например, метилиодидом) в растворителе (например, DMF) получают желаемые соединения формулы (IIIb), где R₁₄ представляет собой алкил.

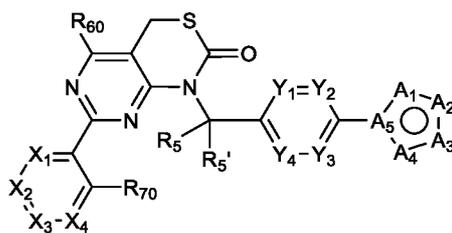
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (IVa), формулы (IVb) или формулы (IVc). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой -CH₂-O-*, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой -(C=O)-, как например, соединение формулы (IVa), или где Z представляет собой -CH₂-N(R₁₄)-*, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой -(C=O)-, как например, соединение формулы (IVb), или где Z представляет собой -CH₂-S-*, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой -(C=O)-, как например, соединение формулы (IVc):



(IVa),



(IVb),

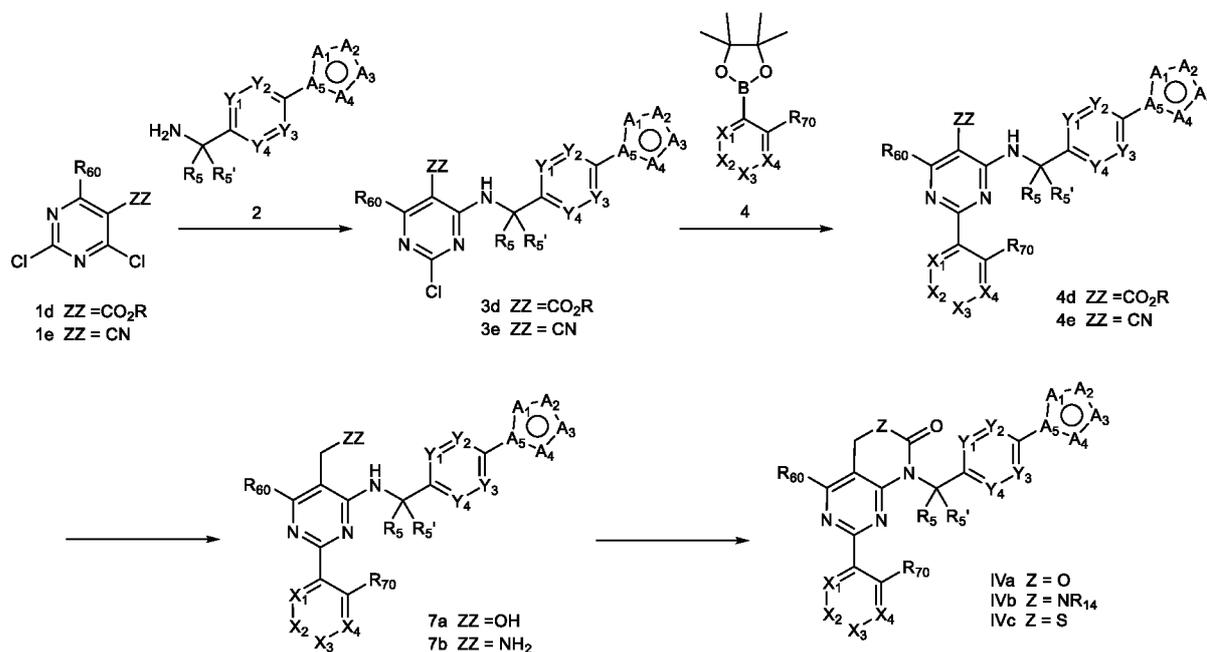


(IVc)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{14} , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (IVa), формулы (IVb) или формулы (IVc), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 3, показанной ниже.

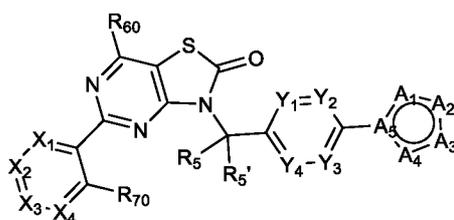
Общая схема 3. Типичный синтез соединений формулы IV



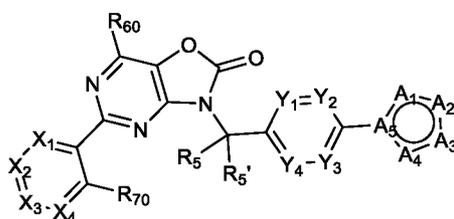
Общий способ получения соединений формулы IV приводится на общей схеме 3. В результате аминирования соединения **1d** или **1e** с использованием соединения **2** в присутствии основания (например, карбоната калия (K_2CO_3)) в растворителе (например, DMF) образуется соединение **3d** или **3e**. Посредством сочетания соединения **3d** или **3e** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают соединение **4d** или **4e**. После обработки соединения **4d** с использованием восстанавливающего агента (например, алюмогидрида лития) в растворителе (например, THF) получают соединение **7a**. После обработки соединения **4e** газообразным водородом в присутствии металла (например, Ni Ренея) в основном растворителе (например, метанольном аммиаке) получают соединение **7b**. В результате циклизации соединения **7a**

или **7b** с использованием 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) в растворителе (например, DCM) получают соединения формулы **IVa** или формулы **IVb**, где R₁₄ представляет собой H. После обработки соединения **7a** этилксантатом калия и перекисью водорода в растворителе (например, DMF) получают соединения желаемой формулы **IVc**. После обработки соединений формулы **IVb** (R₁₄ представляет собой H) основанием (например, гидридом натрия) и алкилгалогенидом (например, метилиодидом) в растворителе (т.е. DMF) получают желаемые соединения формулы **IVc**, где R₁₄ представляет собой алкил.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Va), формулы (Vb) или формулы (Vc). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой -S-, и W представляет собой -(C=O)-, как например, соединение формулы (Va); или где Z представляет собой -O-, и W представляет собой -(C=O)-, как например, соединение формулы (Vb):



(Va),

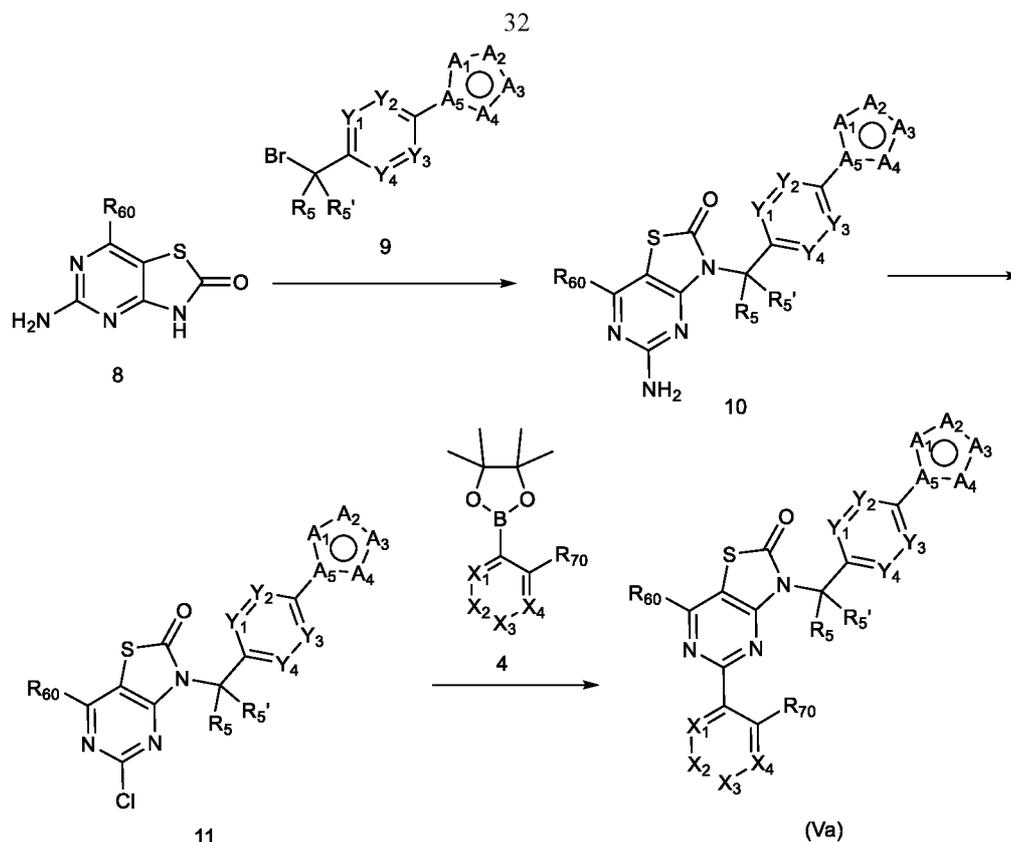


(Vb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X₁, X₂, X₃, X₄, R₆₀, R₇₀, R₅, R_{5'}, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, A₁, A₂, A₃, A₄ и A₅ каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (Va), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 4, показанной ниже.

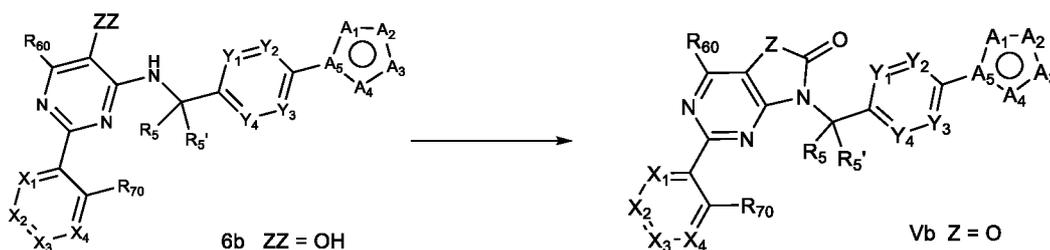
Общая схема 4. Типичный синтез соединений формулы Va



Общий способ получения соединений формулы Va приводится на общей схеме 5. В результате алкилирования соединения **8** с использованием соединения **9** в присутствии основания (например, гидрида натрия) в растворителе (например, DMF) получают соединение **10**. Обработка соединения **10** соляной кислотой и нитритом натрия и хлоридом меди(I) в воде представляет собой способ, который можно использовать для получения соединения **11**. Посредством сочетания соединения **11** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают желаемое соединение формулы (Va).

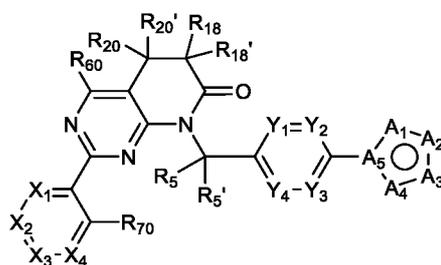
В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формула (Vb), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 5, показанной ниже.

Общая схема 5. Типичный синтез соединений формулы Vb

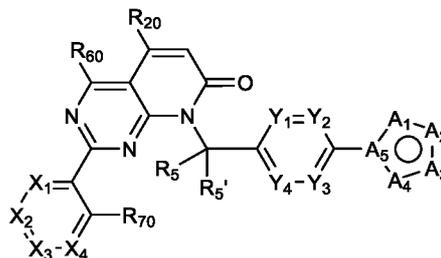


Общий способ получения соединений формулы **Vb** приводится на общей схеме 5. После обработки соединения **6b** с использованием CDI в растворителе (например, DCM) при повышенной температуре получают желаемое соединение формулы **Vb**.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (VIa) или формулы (VIb). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-C(R_{20})(R_{20}')-C(R_{18})(R_{18}')-*$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (VIa), или где Z представляет собой $-C(R_{20})=CH-*$, при этом * обозначает место присоединения к W, а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (VIb):



(VIa),

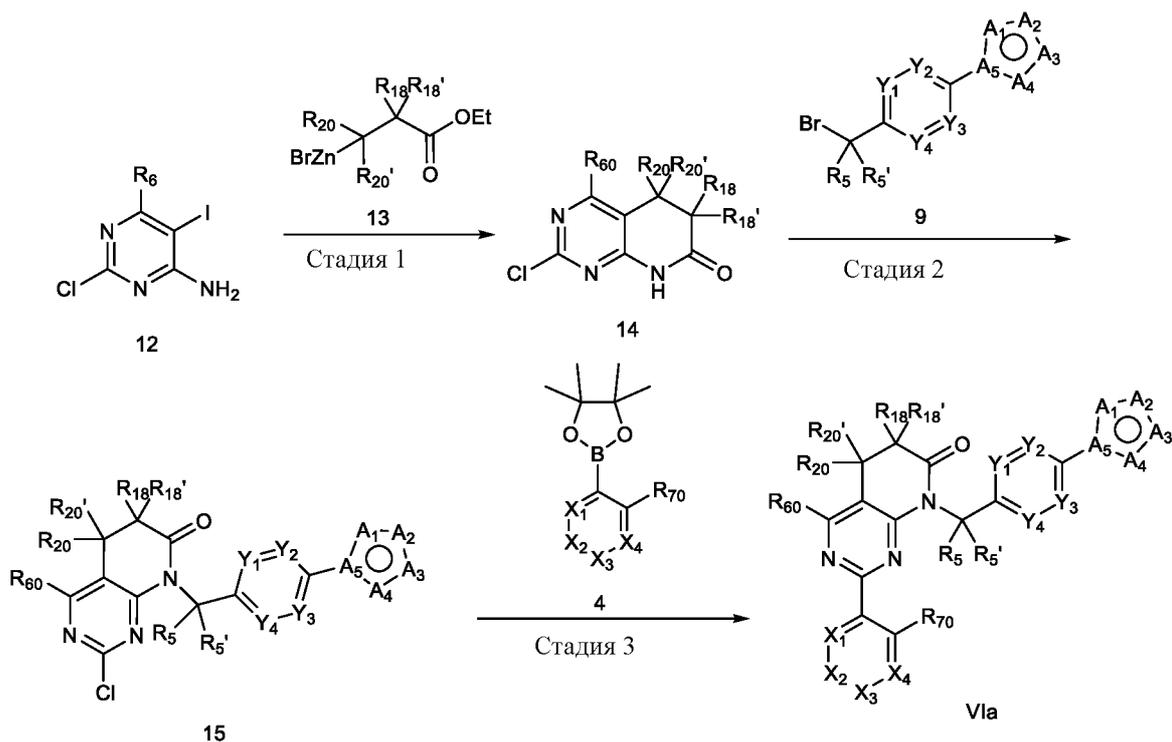


(VIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $X_1, X_2, X_3, X_4, R_{60}, R_{70}, R_{18}, R_{18}', R_{20}, R_{20}'$, $R_5, R_5', Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A_1, A_2, A_3, A_4$ и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (VIa), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 6, показанной ниже.

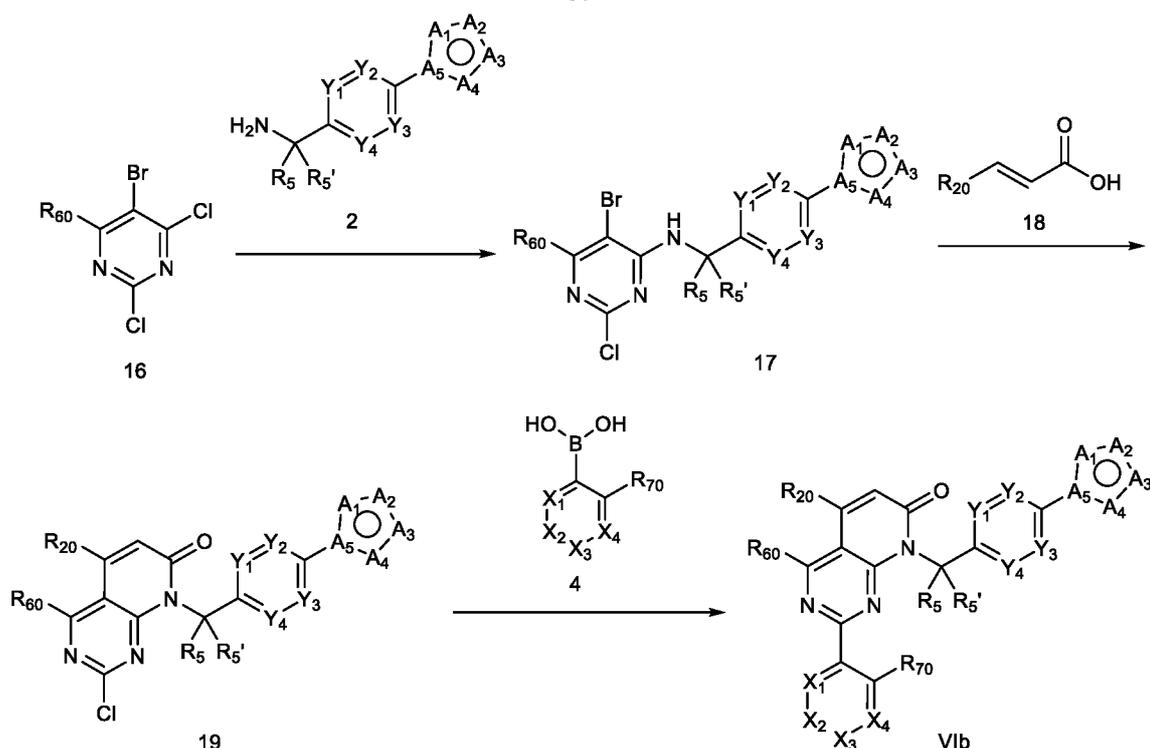
Общая схема 6. Типичный синтез соединений формулы VIa



Общий способ получения соединений формулы **VIa** приводится на общей схеме 6. В результате обработки соединения **12** цинкорганическим реагентом **13** с использованием палладиевого катализатора (например, тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0)) в каталитическом количестве в смеси растворителей (например, толуол/THF) образуется соединение **14**. В результате алкилирования соединения **14** с использованием соединения **9** в присутствии основания (например, карбоната цезия) в растворителе (например, DMF) получают соединение **15**. Посредством сочетания соединения **15** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают желаемое соединение формулы **VIa**.

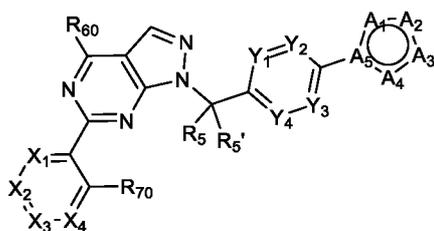
В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (VIb), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 7, показанной ниже.

Общая схема 7. Типичный синтез соединений формулы VIb



Общий способ получения соединений формулы **VIb** приводится на общей схеме 7. В результате алкилирования соединения **16** с использованием соединения **9** в присутствии основания (например, карбоната калия (K_2CO_3)) в растворителе (например, DMF) образуется соединение **17**. После обработки соединения **17** карбоновой кислотой, такой как соединение **18**, палладиевым катализатором (например, дихлорбис(три-*o*-толилфосфин)палладием(II)) в каталитическом количестве и основанием (например, *N,N*-диизопропилэтиламино (*DIEA*)) в растворителе (например, THF) при повышенной температуре с последующим добавлением уксусного ангидрида в условиях продолжительного нагревания получают соединение **19**. Посредством сочетания соединения **19** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают желаемое соединение формулы (**VIb**).

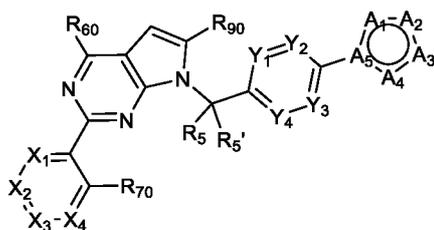
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (VII) или формулы (VIIIa). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-C(H)=$, а W представляет собой $=N-$, как например, соединение формулы (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-CH=$, а W представляет собой $=C(R_{90})-$, как например, соединение формулы (VIIIa):

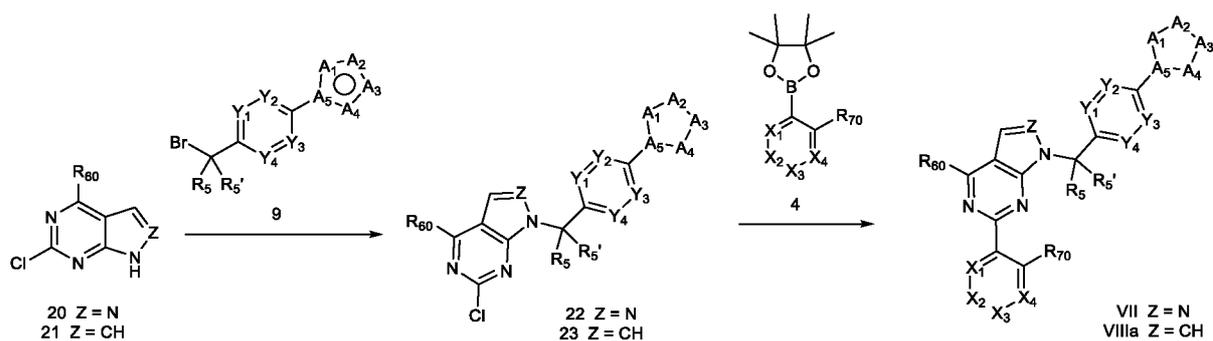


(VIIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_{60} , R_{70} , R_{90} , R_5 , R_5' , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

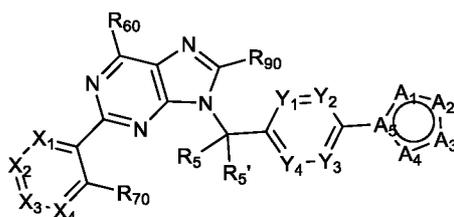
В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (VIII) или соединение формулы (VIIIa), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 8, показанной ниже.

Общая схема 8. Типичный синтез соединений формулы VII, VIIIa



Общий способ получения соединений формулы VII и VIIa приводится на общей схеме 8. В результате алкилирования соединения 20 или 21 с использованием соединения 9 в присутствии основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, DMF) при повышенной температуре образуется соединение 22 или 23, соответственно. Посредством сочетания соединения 22 или 23 с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром 4 в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают желаемые соединения формулы VII или VIIa, соответственно.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (VIIIb). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой -N=, а W представляет собой =C(R₉₀)-, как например, соединение формулы (VIIIb):

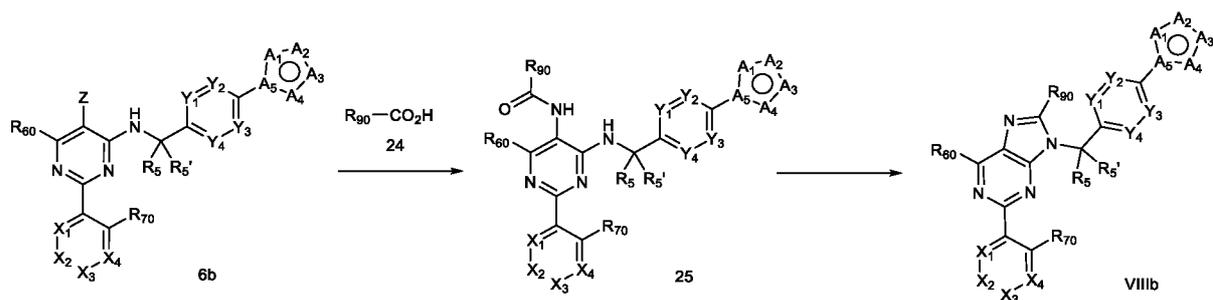


(VIIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X₁, X₂, X₃, X₄, R₆₀, R₇₀, R₉₀, R₅, R_{5'}, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, A₁, A₂, A₃, A₄ и A₅ каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

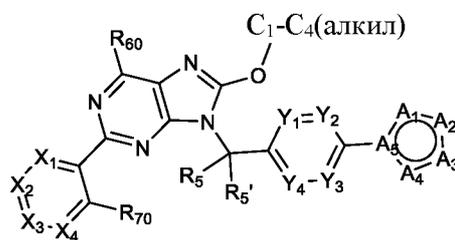
В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (VIIIb), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 9, показанной ниже.

Общая схема 9. Типичный синтез соединений формулы VIIIb



Общий способ получения соединений формулы **VIIIb** приводится на общей схеме 9. После обработки соединения **6b** карбоновой кислотой **24**, активирующим реагентом (например, гексафторфосфатом 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (НАТУ)) и основанием (например, DIEA) в растворителе (например, DMF) получают соединение **25**. После обработки соединения **25** в кислотном растворителе (например, уксусной кислоте) при повышенной температуре получают желаемое соединение формулы (**VIIIb**).

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (VIIIc). В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (VIIIb), где R₉₀ представляет собой -O-(C₁-C₄)алкил (например, метокси), как например, соединение формулы (VIIIc):

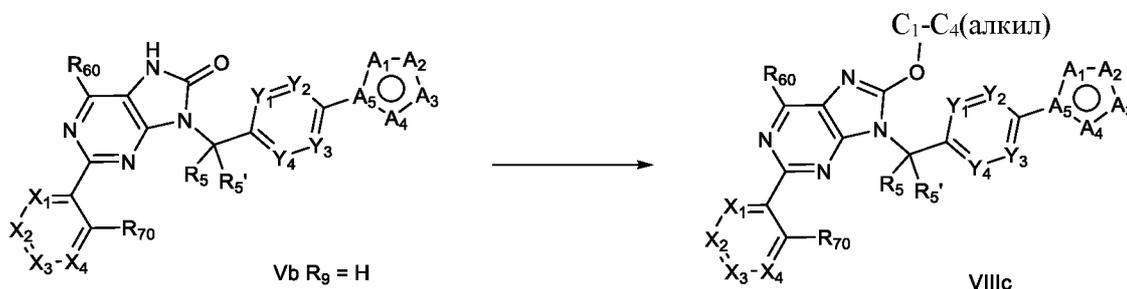


(VIIIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X₁, X₂, X₃, X₄, R₆₀, R₇₀, R₅, R_{5'}, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, A₁, A₂, A₃, A₄ и A₅ каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I).

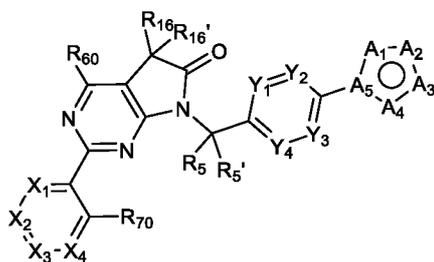
В некоторых воплощениях, соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (VIIIc), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 10, показанной ниже.

Общая схема 10. Типичный синтез соединений формулы VIIIc



Общий способ получения соединений формулы **VIIIc** приводится на общей схеме 10. После обработки соединений формулы **Vb**, где R₁₄ представляет собой H, основанием (например, гидридом натрия) и алкилгалогенидом (например, метилиодидом) в растворителе (например, DMF) получают соединения формулы (**VIIIc**).

В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-C(R_{16})(R_{16}')$, а W представляет собой $-(C=O)-$, как например, соединение формулы (IX):

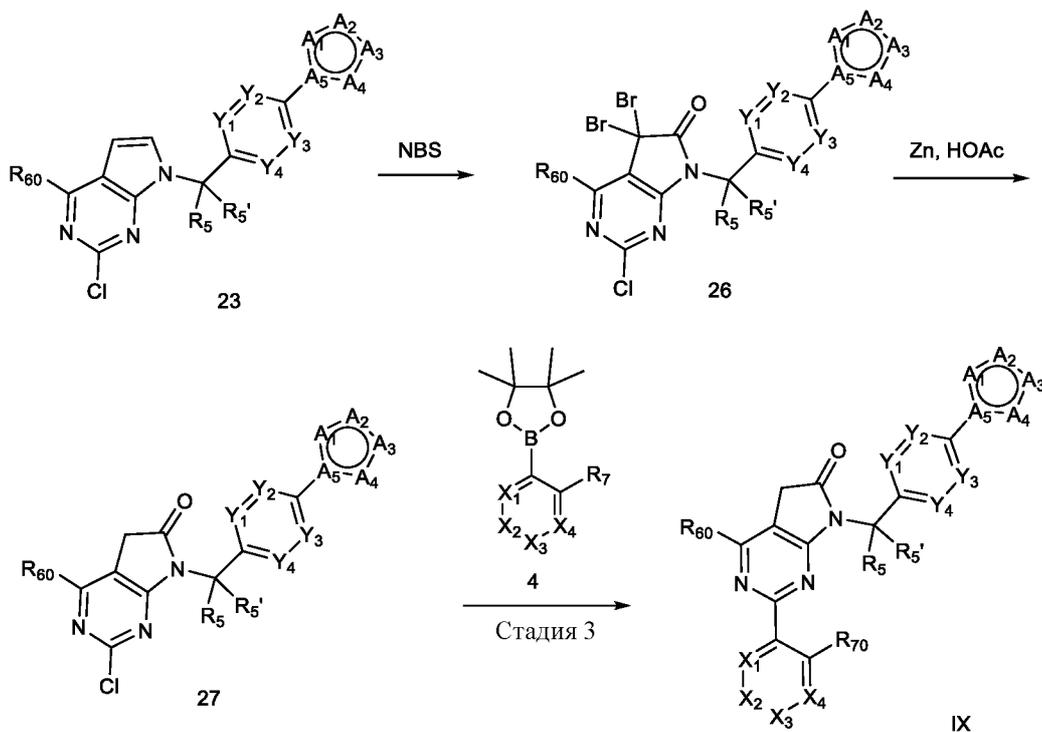


(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $X_1, X_2, X_3, X_4, R_{60}, R_{70}, R_{16}, R_{16}', R_5, R_5', Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A_1, A_2, A_3, A_4$ и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (IX), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 11, показанной ниже.

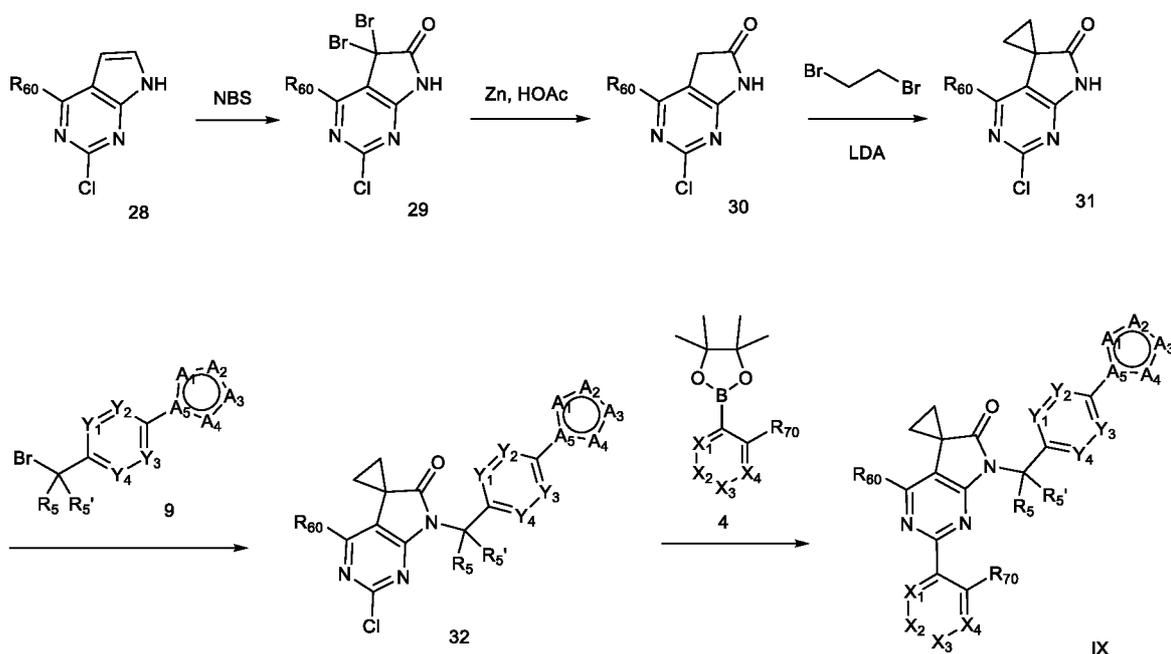
Общая схема 11. Типичный синтез соединений формулы IX, где R_{16} и R_{16}' представляют собой H



Общий способ получения соединений формулы (IX), где R_{16} и R_{16}' представляют собой H, приводится на общей схеме 11. В результате бромирования соединения **23** с

использованием N-бромсукцинимид (NBS) в смеси растворителей (например, *трет*-бутанол/вода) образуется соединение **26**. После восстановления соединения **26** с использованием цинка в уксусной кислоте получают соединение **27**. Посредством сочетания соединения **27** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают желаемые соединения формулы (**IX**).

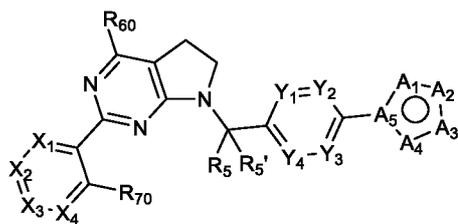
Общая схема 12. Типичный синтез дополнительных соединений формулы IX



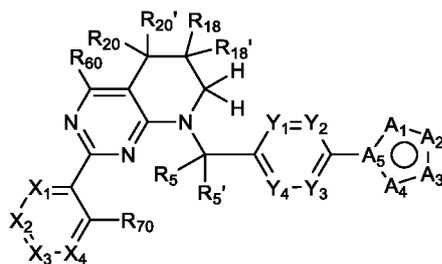
Общий способ получения соединений формулы **IX**, где R_{16} и $R_{16'}$ вместе образуют циклопропильное кольцо, приводится на общей схеме **12**. В результате бромирования соединения **28** с использованием NBS в смеси растворителей (например, *трет*-бутанол/вода) образуется соединение **29**. После восстановления соединения **29** с использованием цинка в уксусной кислоте получают соединение **30**. В результате алкилирования соединения **30** с использованием 1,2-дибромэтана в присутствии основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, DMF) при повышенной температуре образуется соединение **31**. В результате алкилирования соединения **31** с использованием соединения **9** в присутствии основания (например, гидроксида натрия) в растворителе (например, DMF) образуется соединение **32**. Посредством сочетания соединения **32** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната

калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают желаемые соединения формулы **IX**, где R_{16} и R_{16}' вместе образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых воплощениях таким соединением представляет собой соединение формулы (I), где Z представляет собой $-\text{CH}_2-$, и W представляет собой $-\text{CH}_2-$, как например, соединение формулы (Xa), или где Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}_{20})(\text{R}_{20}')$, а W представляет собой $-\text{CH}_2-$, как например, соединение формулы (Xb):



(Xa)

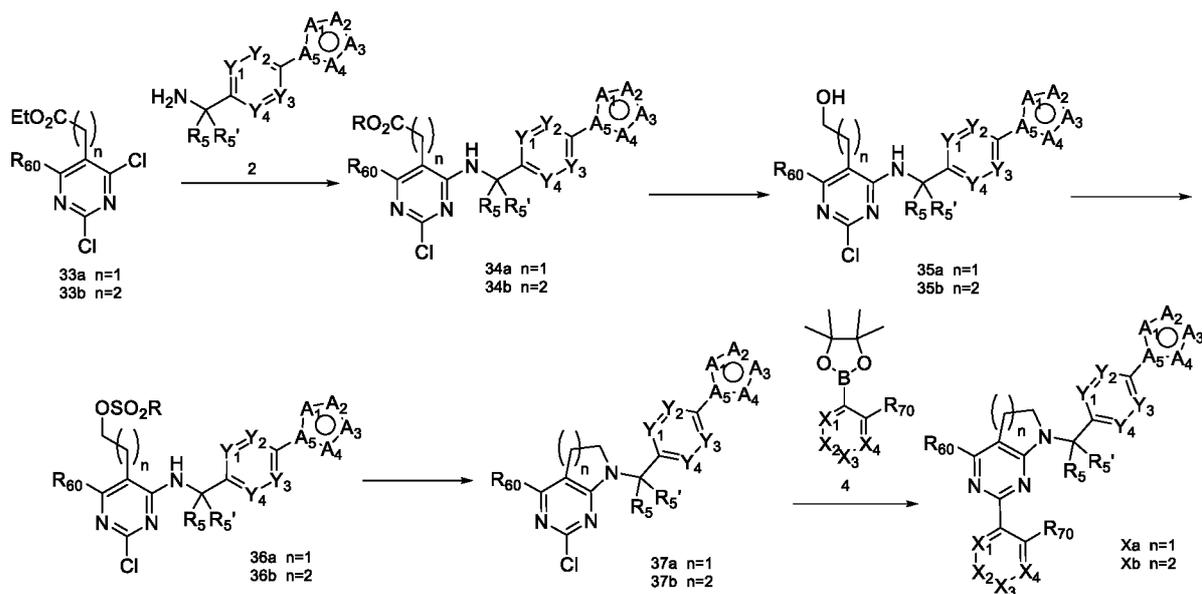


(Xb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $X_1, X_2, X_3, X_4, R_{60}, R_{70}, R_{18}, R_{18}', R_{20}, R_{20}'$, $R_5, R_5', Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, A_1, A_2, A_3, A_4$ и A_5 каждый является таким, как он описан выше применительно к формуле (I) и определен и описан в классах и подклассах в данной заявке (например, применительно к любой формуле или любым нескольким формулам (II)-(X)), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I), представляющее собой соединение формулы (Xa) или формулы (Xb), может быть получено с применением способа, приведенного на общей схеме 13, показанной ниже.

Общая схема 13. Типичный синтез соединений формулы X



Общий способ получения соединений формулы X приводится на общей схеме 13. В результате аминирования соединения **33** с использованием соединения **2** в присутствии

основания (например, K_2CO_3) в растворителе (например, DMF) образуется соединение **34**. После обработки соединения **34** восстанавливающим агентом (например, боргидридом натрия) в растворителе (например, THF) получают соединение **35**. После обработки соединения **35** активирующим реагентом (например, метансульфонилхлоридом) и основанием (например, триэтиламино (TEA)) в растворителе (например, DCM) получают соединения **36**. В результате нагревания соединения **36** с основанием (например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU)) в растворителе (например, DMF) при повышенной температуре образуется циклизованное соединение **37**. Посредством сочетания соединения **37** с арилбороновой кислотой/ее сложным эфиром или гетероарилбороновой кислотой/ее сложным эфиром **4** в присутствии палладиевого катализатора (например, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) в каталитическом количестве и основания (например, карбоната калия) в растворителе (например, 1,4-диоксане) при повышенной температуре получают желаемые соединения формулы **X**.

Соединения по настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, гидрат, сольват, пролекарство, изомер или таутомер, могут быть получены методами, известными в области органического синтеза, в частности, приведенными на следующих далее схемах синтеза. Из описанных ниже схем очевидно, что для нестабильных или реакционноспособных групп в случае необходимости используют защитные группы в соответствии с общими соображениями или правилами химии. Обращение с защитными группами выполняют согласно стандартным методам органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е издание, Wiley, New York, 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединений, используя очевидные для специалистов в данной области техники способы. Выбранные способы, а также условия реакций и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

Специалистам в данной области техники известно о существовании стереоцентра в соединениях любой из формул (I)-(X). Соответственно, настоящее изобретение включает оба возможных стереоизомера (если не указано иное при синтезе) и включает не только рацемические соединения, но также и индивидуальные энантиомеры и/или диастереомеры. Если желательно иметь соединение в виде отдельного энантиомера или диастереомера, то его можно получить в результате проведения стереоспецифичного синтеза или путем разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества может быть осуществлено любым подходящим

методом, известным в данной области техники. См., например, “Stereochemistry of Organic Compounds” под ред. E. L. Eliel, S. H. Wilen и L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Соединения, описанные в данной заявке, можно получить из имеющихся в продаже исходных веществ или синтезировать, используя процессы, известные в области органической и неорганической химии, и/или ферментативные процессы.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько USP1-ингибирующих соединений, описанных в данной заявке, или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, упомянутые в данном описании, могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в капсуле, таблетке или тому подобном). Фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в данной заявке, могут быть представлены в пероральной лекарственной форме, такой как капсула или таблетка. Пероральная лекарственная форма возможно содержит один или несколько наполнителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, глидантов, антиадгезивных веществ и/или антистатиков. В некоторых воплощениях пероральную лекарственную форму готовят путем сухого смешивания. В некоторых воплощениях пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку, которую готовят путем сухого гранулирования. Например, USP1-ингибирующее соединение по настоящему изобретению можно вводить с терапевтически безопасной и эффективной частотой, определенной по результатам клинических испытаний. Фармацевтические композиции можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме. Соответственно, выбор пациента и/или субъекта, подходящего для лечения с использованием соединения, описанного в данной заявке, должен быть проведен сначала путем оценки данного пациента и/или субъекта на предмет определения наличия у субъекта диагноза состояния, для лечения которого может быть показана подходящая фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор USP1, и если это так, то тогда осуществляют введение субъекту композиции, описанной в данной заявке.

В некоторых воплощениях USP1-ингибирующее соединение, предложенное в данной заявке, может быть применено для лечения рака, включая, но не ограничиваясь этим, раковые заболевания с дефицитом пути репарации повреждений ДНК. Дополнительные примеры ракового заболевания включают, но не ограничиваются этим, рак яичников, рак молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и остеосаркому. Рак может быть связан с геном

BRCA1 или BRCA2 дикого типа. Рак также может быть связан с мутантной формой гена BRCA1 или BRCA2. Такой рак также может представлять собой рак, резистентный к ингибиторам PARP или плохо поддающийся лечению ими, либо рак, резистентный к ингибиторам PARP или плохо поддающийся лечению ими, связанный с мутантной формой гена BRCA1 или BRCA2. В некоторых воплощениях соединения, предложенные в данной заявке, полезны для разработки режимов терапии для лечения рака, плохо поддающегося лечению ингибиторами поли(ADP-рибоза)полимеразы («PARP») или резистентного к ним. В некоторых воплощениях такой рак является резистентным к ингибиторам PARP или плохо поддающимся лечению ими раком, связанным с геном BRCA1 и BRCA2, либо раком, связанным с мутантной формой гена BRCA1 и BRCA2. В некоторых воплощениях такой рак представляет собой резистентный к ингибиторам PARP или плохо поддающийся лечению ими рак, обуславливаемый дефицитом рекомбинаций между гомологичными хромосомами (HRD).

Фармацевтическая композиция может содержать одно или несколько соединений формулы (I), включая любое соединение, описанное ниже в разделе Примеры, которое предложено в данной заявке. В одном из примеров активный фармацевтический ингредиент (API) может содержать соединение, предложенное в данной заявке, в желаемом количестве и желаемой для этого соединения концентрации. Лекарственные формы для перорального применения, содержащие соединение, предложенное в данной заявке, могут быть приготовлены в виде фармацевтически приемлемой композиции в форме таблетки или капсулы. Капсулы могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, и заполненные капсулы могут быть упакованы в бутылки из полиэтилена высокой плотности, герметично закрываемые методом индукционной запайки.

Примеры

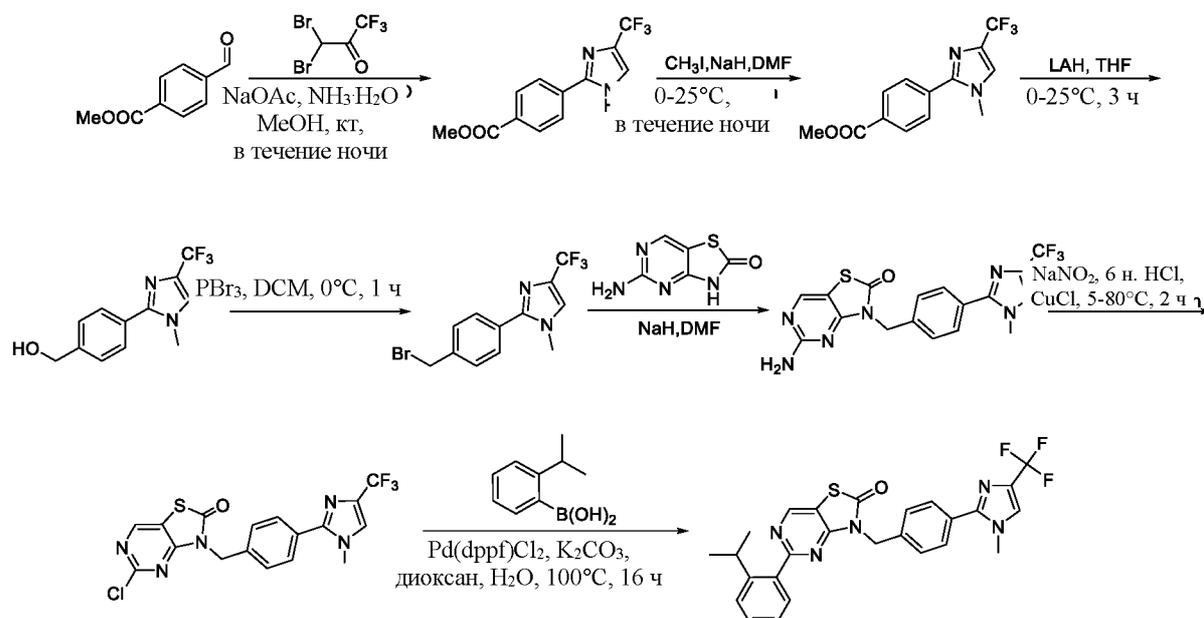
Данное изобретение дополнительно иллюстрируется приведенными ниже примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие это изобретение по объему или сущности конкретными описанными в данной заявке методиками. Следует понимать, что эти примеры приведены для иллюстрации некоторых воплощений и что никакого ограничения ими объема изобретения не подразумевается. Также следует понимать, что можно прибегнуть к разным другим воплощениям, модификациям и их эквивалентам, которые могут запрашиваться специалистами в данной области техники, без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Если не указано иное, в данном описании используются приведенные далее сокращения.

Ac	ацетил,
ACN	ацетонитрил,
Amphos	бис(ди- <i>трет</i> -бутил(4-диметиламинофенил)фосфин),
Bn	бензил,
Bu	бутил,
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол,
δ	химический сдвиг,
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен,
DCE	1,2-дихлорэтан,
DCM	дихлорметан,
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин,
DMF	N,N-диметилформамид,
DMSO	диметилсульфоксид,
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен,
EA	этилацетат,
ES	электрораспыление,
ESI	данные по электрораспылительной ионизации в случае LCMS,
экв.	эквиваленты,
ч	час,
^1H ЯМР	протонный ядерный магнитный резонанс,
HATU	гексафторфосфат 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония,
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография,
Гц	герцы,
LAH	алюмогидрид лития,
LCMS	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия,
Me	метил,
мин	минуты,
М	молярная (концентрация),
MS	масс-спектрометрия,
Ms	мезил,

MM	молекулярная масса,
н.	нормальная (концентрация),
NBS	N-бромсукцинимид,
PE	петролейный эфир,
кт	комнатная температура,
TEA	триэтиламин,
TFA	трифторуксусная кислота,
THF	тетрагидрофуран,
TLC	тонкослойная хроматография,
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил,
XPhos-Pd-G3	метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)

Пример 1. Синтез 5-(2-изопропилфенил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она (I-1)



Стадия 1. Синтез метил-4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата

К перемешиваемому раствору метил-4-формилбензоата (17,00 г; 98,38 ммоль; 1,00 экв.) и 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (55,89 г; 0,197 ммоль; 2,00 экв.) в MeOH (500 мл) добавляли раствор ацетата натрия (16,99 г; 0,197 ммоль; 2,00 экв.) и аммиака в воде (100 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали водой. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3x 500 мл). В

результате этого получали метил-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензоат (22 г; 70,35%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 271 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез метил-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензоата

К перемешиваемому раствору метил-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]бензоата (11,00 г; 34,603 ммоль; 1,00 экв.) в DMF (100 мл) порциями при 0°C добавляли NaNH (4,15 г; 103,80 ммоль; 3,00 экв.; 60%-ный). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. К вышеупомянутой смеси по каплям при 0°C добавляли CH₃I (17,00 г; 113,78 ммоль; 3,29 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при 25°C. Реакцию гасили путем добавления 1 н. раствора HCl (100 мл) при 0°C. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой. Полученное твердое вещество сушили в сушильном шкафу. В результате этого получали метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензоат (9,8 г; 85,69%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 285 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)метанола

К перемешиваемому раствору метил-4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]бензоата (9,80 г; 29,65 ммоль; 1,00 экв.; 86%-ного) в THF (50 мл) порциями при 0°C добавляли LiAlH₄ (2,12 г; 53,064 ммоль; 1,79 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Реакцию гасили NH₄Cl (водн.) при 25°C. Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали NaCl (2 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали [4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанол (7 г; 72,79%) в виде желтого масла. LCMS (ES, m/z): 257 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 2-(4-(бромметил)фенил)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола

К перемешиваемому раствору [4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанола (7,00 г; 21,582 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (50 мл) по каплям при 0°C добавляли PBr₃ (18,50 г; 64,928 ммоль; 3,01 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную смесь промывали водой. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в сушильном шкафу. В результате этого получали 2-[4-(бромметил)фенил]-1-

метил-4-(трифторметил)имидазол (3,5 г; 43,19%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 319, 321 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 5-амино-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она

К перемешиваемому раствору 5-амино-3H-[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-она (1,70 г; 8,694 ммоль; 1,00 экв.) в DMF (20 мл) порциями при -10°C добавляли NaNH (1,04 г; 26,002 ммоль; 2,99 экв.; 60%-ный). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -10°C. Затем добавляли 2-[4-(бромметил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)имидазол (3,50 г; 10,419 ммоль; 1,20 экв.; 95%-ный) и смесь перемешивали в течение 1 ч при -10°C. Реакцию гасили путем добавления NH₄Cl (водн.). Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали NaCl (2 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью EA/PE (1/2), получая 5-амино-3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-он (500 мг; 13,44%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 407 [M+H]⁺.

Стадия 6. Синтез 5-хлор-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она

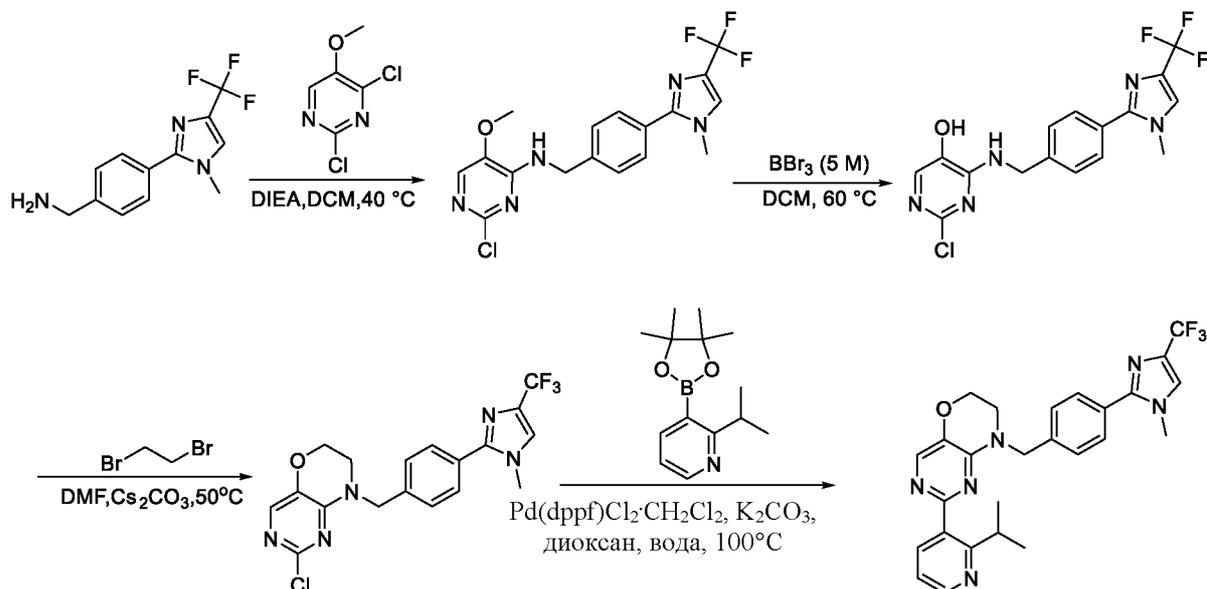
К перемешиваемому раствору 5-амино-3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-она (500 мг; 1,16 ммоль; 1,00 экв.) в растворе HCl (6 M) (10,00 мл) по каплям при -5°C добавляли NaNO₂ (150 мг; 2,06 ммоль; 1,77 экв.) в воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при -5°C. Добавляли CuCl (347 мг; 3,50 ммоль; 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Смесь оставляли охлаждаться до 25°C. Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью EA/PE (1/3), получая 5-хлор-3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-он (200 мг; 38,18%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 426, 428 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез 5-(2-изопропилфенил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она (I-1)

К перемешиваемой смеси 5-хлор-3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-она (200 мг; 0,446 ммоль; 1,00 экв.) и 2-изопропилфенилбороновой кислоты (154 мг; 0,89 ммоль; 2,00 экв.) в воде (1 мл) и

диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (72 мг; 0,089 ммоль; 0,20 экв.) и K_2CO_3 (154 мг; 1,11 ммоль; 2,50 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере N_2 . Смесь оставляли охлаждаться до 25°C . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью EA/PE (1/1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 30 x 150 мм; подвижная фаза А: вода (содержащая NH_4HCO_3 , 10 ммоль/л) и В: ACN (от 10% до 40% за 7 мин); скорость потока: 60 мл/мин; детектор: ультрафиолетовый (УФ) 254 нм). Содержащие продукт фракции концентрировали под вакуумом, получая 5-(2-изопропилфенил)-3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-2-он (38,3 мг; 15,5%) в виде беловатого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 510,55 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.88 (s, 1H), 7.73-7.43 (m, 8H), 7.30 (ddd, *J* = 7,4; 6,4; 2,2 Гц, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

Пример 2. Синтез 3-[8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина (I-2)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-5-метокси-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амин

К перемешиваемой смеси 2,4-дихлор-5-метоксипиримидина (2,10 г; 11,75 ммоль; 1,20 экв.) и DIEA (2,53 г; 19,59 ммоль; 2,00 экв.) в DCM (30 мл) добавляли по каплям раствор [4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанамина (2,50 г; 9,79 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (10 мл) с перемешиванием при 0°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 17°C . Полученную смесь

концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием смесью ЕА/петролейный эфир (3/1), получая 1,4 г (36%) 2-хлор-5-метокси-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 398,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-хлор-4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-ола

К перемешиваемой смеси 2-хлор-5-метокси-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амина (1,4 г; 3,52 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (10 мл) добавляли ВВг₃ (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в смесь лед/вода, добавляли раствор гидроксида натрия (1 моль/л) для подведения pH до 6-7, экстрагировали ЕА (100 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали рассолом (100 мл x 1), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием смесью DCM/метанол (10/1), получая 1,1 г (81%) 2-хлор-4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-ола в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 384 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 2-[4-([2-хлор-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-8-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола

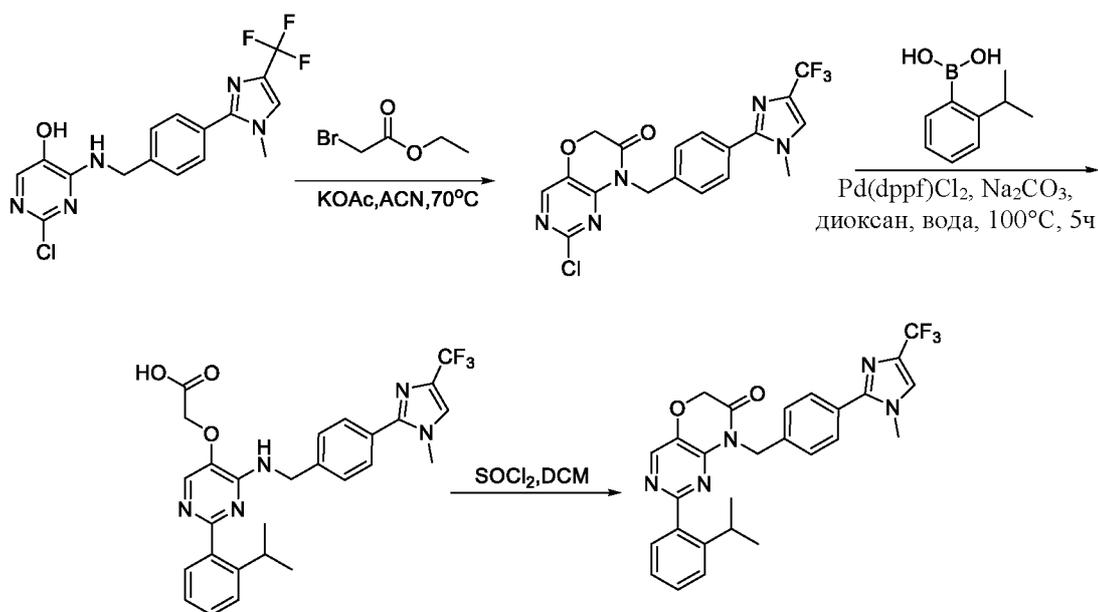
В круглодонную колбу емкостью 8 мл помещали 2-хлор-4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-ол (100 мг; 0,25 ммоль; 1,00 экв.; 95%-ный), 1,2-дибромэтан (140 мг; 0,75 ммоль; 3,00 экв.), Cs₂CO₃ (403 мг; 1,24 ммоль; 5,00 экв.), DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (20°C). Полученный раствор разбавляли, добавляя 7 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЕА (2x7 мл) и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (ЕА:РЕ, 1:1). В результате этого получали 80 мг (75%) 2-[4-([2-хлор-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-8-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола в виде желтого масла. LC-MS (ESI) m/z 410 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 3-[8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина (I-2)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-([2-хлор-6H,7H,8H-

пиримидо[5,4-*b*][1,4]оксазин-8-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол (80 мг; 0,19 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (68,752 мг; 0,27 ммоль; 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (15,145 мг; 0,02 ммоль; 0,10 экв.), карбонат калия (51,263 мг; 0,37 ммоль; 2,00 экв.), диоксан (10 мл), воду (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до кт (25°C). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях (препаративная HPLC-025): колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза А: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% В до 55% В за 7 мин; 254 нм; Rt (время удерживания): агау мин. В результате этого получали 45,6 мг (49%) 3-[8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-*b*][1,4]оксазин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *m/z* 495,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.54-8.52 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

Пример 3. Синтез 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-*b*][1,4]оксазин-7-она (I-3)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-*b*][1,4]оксазин-7-она

К перемешиваемой смеси 2-хлор-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-ола (200 мг; 0,52 ммоль; 1,00 экв.) и этил-2-бромацетата (174 мг; 1,04 ммоль; 2,00 экв.) в ACN (3 мл) добавляли KOAc (255 мг; 2,60 ммоль; 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC с элюированием смесью EA/петролейный эфир (1/1), получая 90 мг (41%) 2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 424 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-([4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ил]окси)уксусной кислоты

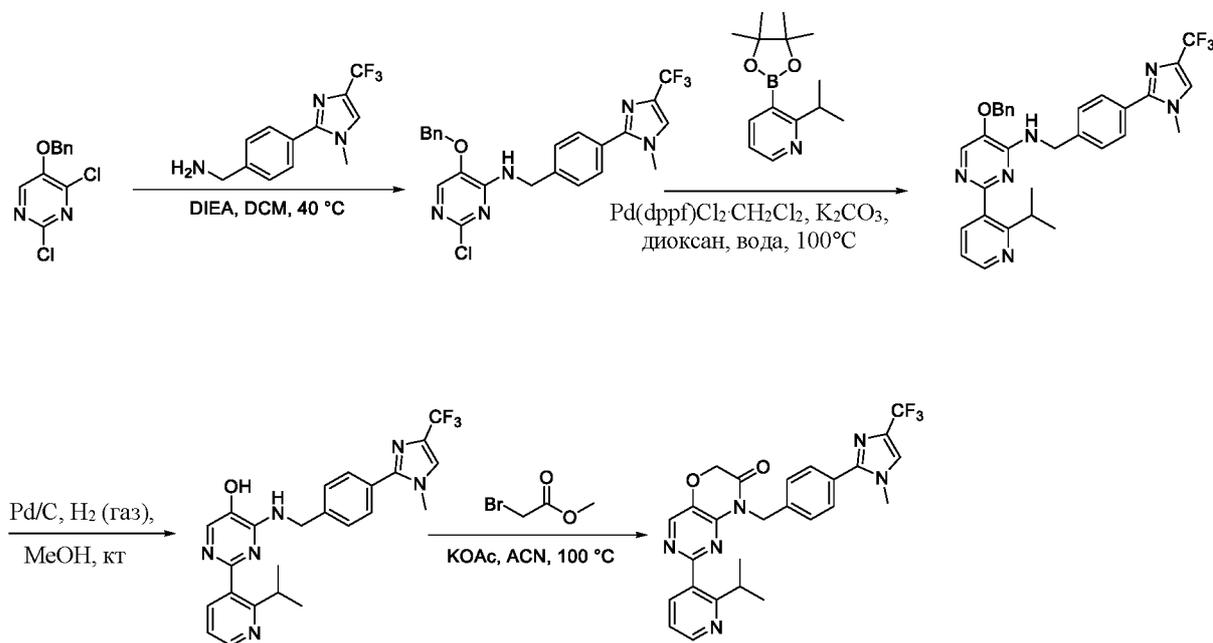
К перемешиваемой смеси 2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она (90 мг; 0,21 ммоль; 1,00 экв.) и [2-(пропан-2-ил)фенил]бороновой кислоты (69 мг; 0,42 ммоль; 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (18 мг; 0,02 ммоль; 0,10 экв.), карбонат натрия (45 мг; 0,42 ммоль; 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC с элюированием смесью DCM/метанол (10/1), получая 80 мг (72%) 2-([4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ил]окси)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она (I-3)

К перемешиваемой смеси 2-([4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ил]окси)уксусной кислоты (80 мг; 0,15 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (10 мл) добавляли тионилхлорид (54 мг; 0,45 ммоль; 3,00 экв.) и DMF (0,05 мл; 0,65 ммоль; 0,01 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (с 0,05% TFA) и ACN (от 45,0% ACN

до 85,0% включительно за 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В результате этого получали 10,6 мг (14%) 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 508 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO, млн⁻¹): 8.53 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

Пример 4. Синтез 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она (I-4)



Стадия 1. Синтез 5-(бензилокси)-2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амина

В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 5-(бензилокси)-2,4-дихлорпиримидин (1,86 г; 7,29 ммоль; 1,10 экв.), DCM (20 мл), DIEA (1,71 г; 13,23 ммоль; 2,00 экв.), [4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанамин (1,7 г; 6,66 ммоль; 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 40 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/петролейный эфир (2:3). В результате этого получали 900 мг (29%) 5-(бензилокси)-2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 474,30 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 5-(бензилокси)-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-амина

В герметично закрываемую пробирку емкостью 8 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 5-(бензилокси)-2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амин (319 мг; 0,67 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (200 мг; 0,81 ммоль; 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55 мг; 0,07 ммоль; 0,10 экв.), карбонат калия (186 мг; 1,35 ммоль; 2,00 экв.), 1,4-диоксан (1,5 мл), воду (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC с элюированием смесью DCM/метанол (10/1), получая 200 мг (53%) 5-(бензилокси)-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин в виде розового твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 559,40 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ола

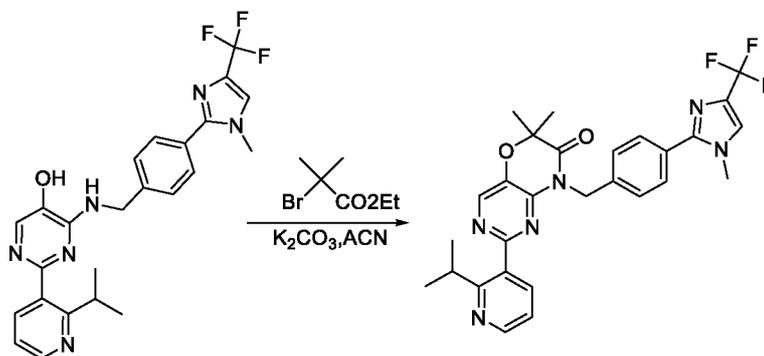
В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 5-(бензилокси)-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин (100 мг; 0,18 ммоль; 1,00 экв.), метанол (10 мл), палладий на угле (10 мг; 10%-ный). Вышеупомянутую колбу заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (22°C). Реакционный раствор фильтровали и концентрировали. В результате этого получали 140 мг (неочищенного) 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ола в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 469,35 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она (I-4)

В герметично закрываемую пробирку емкостью 8 мл помещали 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ол (84 мг; 0,18 ммоль; 1,00 экв.), этил-2-бромацетат (30 мг; 0,18 ммоль; 1,00 экв.), KOAc (88 мг; 0,90 ммоль; 5,00 экв.), ACN (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 30°C. Полученный раствор оставляли для взаимодействия с перемешиванием в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC, используя смесь DCM/метанол (10/1). Неочищенный

продукт очищали препаративной HPLC (колонка: препаративная колонка XBridge Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм x 150 мм; подвижная фаза: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль), MeCN (от 35% MeCN до 85,0% включительно за 7 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 нм). В результате этого получали 9,3 мг (10%) 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 509,20 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃CN): δ 8.58-8.55 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 5. Синтез 6,6-диметил-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она (I-5)

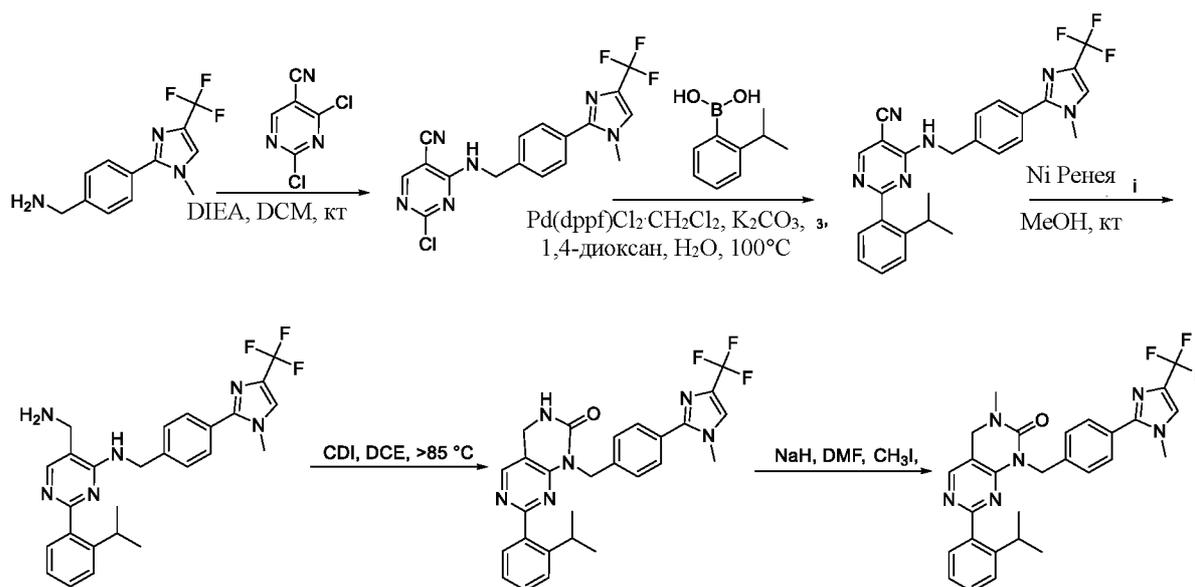


Стадия 1. Синтез 6,6-диметил-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она (I-5)

Во флакон емкостью 8 мл помещали 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ол (80 мг; 0,16 ммоль; 1,00 экв.; 96%-ный), ACN (2 мл), карбонат калия (70,77 мг; 0,51 ммоль; 3,12 экв.), этил-2-бром-2-метилпропаноат (39,8 мг; 0,20 ммоль; 1,25 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 25°C. Полученный раствор разбавляли, используя 2 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA (3x2 мл) и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л) и ACN (от 40,0% ACN до 60,0% включительно за 7 мин); детектор: УФ 254 нм. В результате этого получали 23,1 мг (26%) 6,6-диметил-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-

пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-она в виде беловатого твердого вещества. LC-MS-PH-FMA-PJ111-884-0 (ES, m/z): 537 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР-PH-FMA-PJ111-884-0 (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.54-8.53 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 6. Синтез 3-метил-1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1H,2H,3H,4H-[1,3]диазино[4,5-d]пиримидин-2-она (I-6)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-карбонитрила

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонитрил (2 г; 11,50 ммоль; 1,01 экв.), DCM (60 мл). Затем по каплям добавляли DIEA (3 г; 23,21 ммоль; 2,04 экв.) с перемешиванием при 0°C в течение 5 мин. К этой смеси добавляли [4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанамин (2,9 г; 11,36 ммоль; 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом ЕА/петролейный эфир (0/100-100/0). В результате этого получали 2,4 г (54%) 2-хлор-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-карбонитрила в виде коричневого масла. LC-MS (ESI) m/z 393,2 [M+H]⁺. LC-MS (ESI) m/z 469,35 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-карбонитрила

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил]амино]пиримидин-5-карбонитрил (2,4 г; 6,11 ммоль; 1,00 экв.), диоксан (50 мл), воду (10 мл), [2-(пропан-2-ил)фенил]бороновую кислоту (1,51 г; 9,21 ммоль; 1,51 экв.), карбонат калия (1,69 г; 12,23 ммоль; 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (500 мг; 0,61 ммоль; 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при 100°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, используя водяную баню. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом EA/петролейный эфир (0:100-70:30). В результате этого получали 2,24 г (77%) 4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил]амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-карбонитрила в виде коричневого масла. LC-MS (ESI) m/z 477,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 5-(аминометил)-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-4-амин

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 4-[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил]амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-карбонитрил (2,24 г; 4,70 ммоль; 1,00 экв.), аммиак (7 М раствор в метаноле) (30 мл), Ni Ренея (700 мг; 8,17 ммоль; 1,74 экв.). Вышеупомянутую колбу заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 суток при комнатной температуре (10°C). Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 1,7 г (75%) 5-(аминометил)-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-4-амин в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 480,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 7-(2-изопропилфенил)-1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-3H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]дiazин-2-она

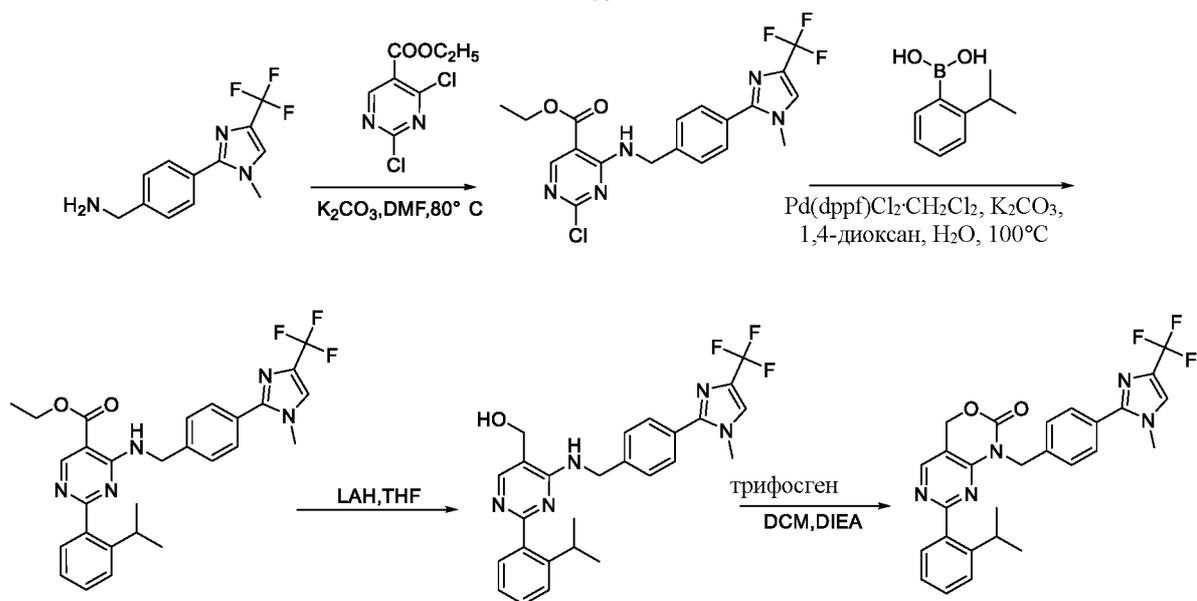
К перемешиваемой смеси 5-(аминометил)-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-4-амин (50 мг; 0,10 ммоль; 1,00 экв.) в DCE (1 мл) добавляли CDI (68 мг; 0,41 ммоль; 4,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Затем полученную смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN;

скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В за 7 мин, 70% В; длина волны: 254/220 нм; несколько хроматографических разделений), получая 5 мг (9,5%) 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1Н,2Н,3Н,4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]дiazин-2-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 3-метил-1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1Н,2Н,3Н,4Н-[1,3]дiazино[4,5-d]пиримидин-2-она (I-6)

Во флакон емкостью 8 мл помещали 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1Н,2Н,3Н,4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]дiazин-2-он (5 мг; 0,01 ммоль; 1,00 экв.), DMF (0,2 мл). Затем добавляли гидрид натрия (0,8 мг; 0,02 ммоль; 2,00 экв.; 60%-ный) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. К этой смеси добавляли CH₃I (1,5 мг; 0,01 ммоль; 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (19°C). Затем реакцию гасили путем добавления 0,2 мл воды. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм; подвижная фаза: вода (с 0,1% муравьиной кислоты (FA)) и ACN (от 45,0% ACN до 70,0% включительно за 7 мин); детектор: УФ 254 нм. В результате этого получали 1,5 мг (29%) 3-метил-1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1Н,2Н,3Н,4Н-[1,3]дiazино[4,5-d]пиримидин-2-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР-РН-SDM-014-3R-13-0 (400 МГц, DMSO-d₆) δ (млн⁻¹): 8.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 7. Синтез 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1Н,2Н,4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-она (I-7)



Стадия 1. Синтез этил-2-хлор-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат (2 г; 9,05 ммоль; 1,00 экв.), [4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанамин (2,31 г; 9,05 ммоль; 1,00 экв.), DCM (20 мл). Затем по каплям добавляли DIEA (2,34 г; 18,11 ммоль; 2,00 экв.) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли, используя 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали DCM (2x50 мл), органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом EA/PE (1/100-1/1). В результате этого получали 1,6 г (40%) этил-2-хлор-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ES, m/z): 440 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез этил-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали этил-2-хлор-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-карбоксилат (1,6 г; 3,64 ммоль; 1,00 экв.), [2-(пропан-2-ил)фенил]бороновую кислоту (782 мг; 4,77 ммоль; 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (389 мг; 0,48 ммоль; 0,10 экв.), карбонат калия (1,32 г; 9,55 ммоль; 2,00 экв.), диоксан (25 мл), воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Осадки на фильтре промывали EA (2x50 мл). Фильтрат промывали 100 мл рассола. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом EA/гексан (1/100-1/1). В результате этого получали 1 г (53%) этил-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ES, m/z): 524 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез [4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ил]метанола

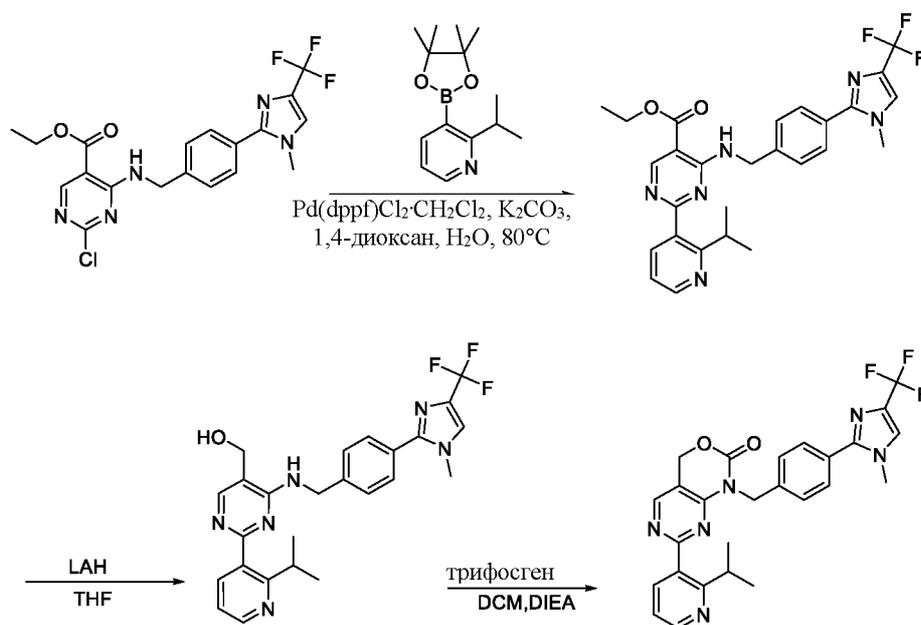
В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали этил-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-карбоксилат (500 мг; 0,96 ммоль; 1,00 экв.), тетрагидрофуран (15 мл). Затем добавляли ЛАН (54 мг; 1,55 ммоль; 1,50 экв.) в виде нескольких порций при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Затем реакцию гасили путем добавления 300 мг декагидрата сульфата натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали 10 мл метанола. Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 200 мг (43%) [4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ил]метанола в виде белого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 482 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1H,2H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-она (I-7)

В круглодонную колбу емкостью 8 мл помещали [4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ил]метанол (60 мг; 0,12 ммоль; 1,00 экв.), DCM (1 мл), DIEA (81 мг; 0,63 ммоль; 5,00 экв.). Затем по каплям добавляли раствор бис(трихлорметил)карбоната (111 мг; 0,37 ммоль; 3,00 экв.) в дихлорметане (1 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем реакцию гасили путем добавления 2 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 x 2 мл) и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях (препаративная HPLC-025): колонка: препаративная колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм-13 нм; подвижная фаза: вода с 0,05% NH₄HCO₃ и ACN (от 35% ACN до

81% включительно за 10 мин); детектор: 220/254 нм. В результате этого получали 11,8 мг (19%) 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1H,2H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 508,2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).

Пример 8. Синтез 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1H,2H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-она (I-8)



Стадия 1. Синтез этил-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-карбоксилата

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали этил-2-хлор-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-карбоксилат (550 мг; 1,25 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (309,45 мг; 1,25 ммоль; 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (102,23 мг; 0,13 ммоль; 0,10 экв.), карбонат калия (345,78 мг; 2,50 ммоль; 2,00 экв.), воду (2 мл), диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом ЕА/петролейный эфир (0-35%). В результате этого получали 520 мг (79%) этил-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-

ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-карбоксилата в виде желтого масла. LC-MS-PH-FMA-PJ111-805-2 (ES, m/z): 524 [M+H]⁺.

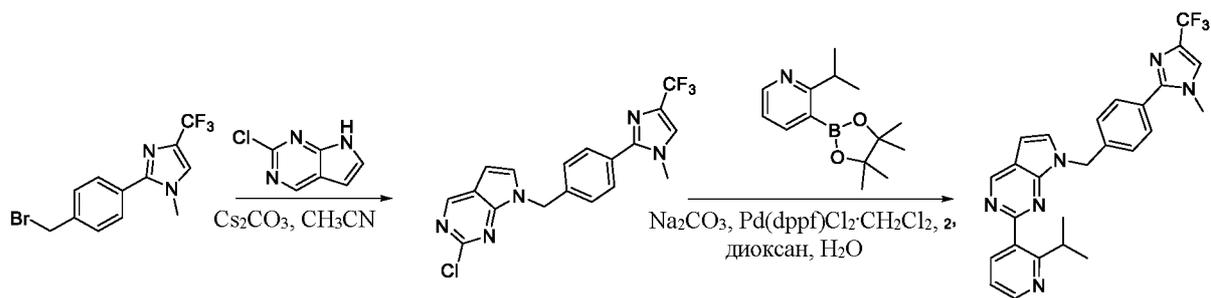
Стадия 2. Синтез [4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил]метанола

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали этил-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-карбоксилат (520 мг; 0,99 ммоль; 1,00 экв.), ЛАН (38,2 мг; 1,09 ммоль; 1,10 экв.), тетрагидрофуран (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Затем реакцию гасили путем добавления декагидрата сульфата натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 260 мг (неочищенного) [4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил]метанола в виде желтого масла. LC-MS-PH-FMA-PJ111-805-3 (ES, m/z): 482 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1H,2H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-она (I-8)

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали [4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил]метанол (50 мг; 0,10 ммоль; 1,00 экв.), бис(трихлорметил)карбонат (92,4 мг; 0,31 ммоль; 3,00 экв.), дихлорметан (8 мл), DIEA (66,9 мг; 0,52 ммоль; 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 20°C. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл метанола. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на пластинку для препаративной TLC и элюировали смесью дихлорметан/метанол (20:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л) и ACN (выдерживание при 40,0%-ном ACN в течение 12 мин); детектор: УФ 220/254 нм. В результате этого получали 18,3 мг (35%) 1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1H,2H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он в виде белого твердого вещества. LC-MS-PH-FMA-PJ111-805-0 (ES, m/z): 508 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64-7.58 (m 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 9. Синтез 3-[7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина (I-9)



Стадия 1. Синтез 2-[4-([2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола

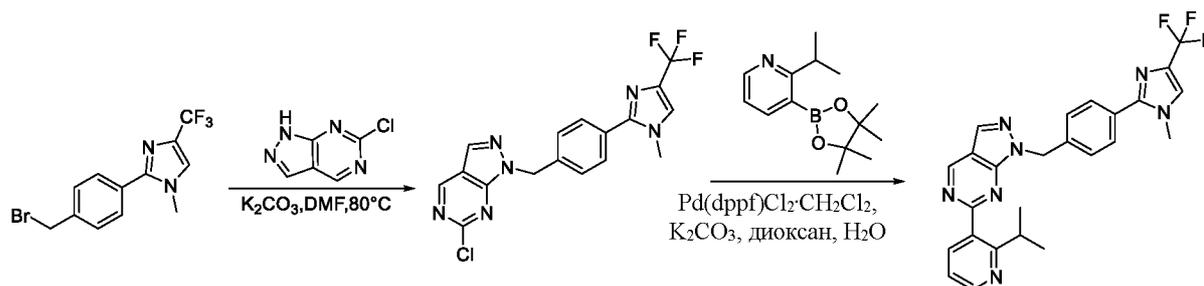
К перемешиваемой смеси 2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (241 мг; 1,57 ммоль; 1,00 экв.) и 2-[4-(бромметил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола (500 мг; 1,57 ммоль; 1,00 экв.) в ACN (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (766 мг; 2,35 ммоль; 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом PE/EA (0-30%). В результате этого получали 600 мг (93%) 2-[4-([2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола в виде белого твердого вещества. LC/MS (ES, m/z): 392, 394 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 3-[7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина (I-9)

К перемешиваемой смеси 2-[4-([2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола (100 мг; 0,23 ммоль; 1,00 экв.) и 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (76 мг; 0,31 ммоль; 1,205 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (21 мг; 0,03 ммоль; 0,101 экв.), карбонат калия (105 мг; 0,76 ммоль; 2,98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Полученный раствор разбавляли, используя 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA (3 x 20 мл) и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/петролейный эфир (1:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л) и ACN (от 41,0% ACN до 61,0% включительно за 7 мин); детектор: УФ 254 нм). В результате этого получали 21 мг 3-[7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7H-пирроло[2,3-

d]пиримидин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z 477 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.18 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H) 1.16 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).

Пример 10. Синтез 3-[1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина (I-10)



Стадия 1. Синтез 2-[4-([6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола

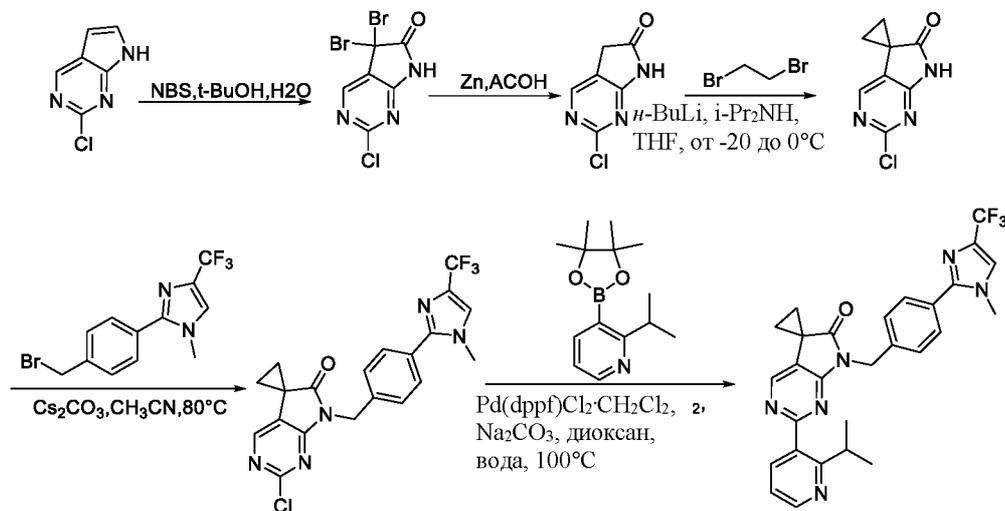
В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (600 мг; 3,88 ммоль; 1,00 экв.), DMF (15 мл), карбонат калия (1,07 г; 7,74 ммоль; 1,99 экв.), 2-[4-(бромметил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол (1,49 г; 4,67 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C в масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом ЕА/петролейный эфир (100-0%). В результате этого получали 250 мг (16%) 2-[4-([6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола в виде белого твердого вещества и 250 мг (16%) 2-[4-([6-хлор-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 393,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 3-[1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина (I-10)

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-([6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол (250 мг; 0,64 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (189 мг; 0,76 ммоль; 1,20 экв.), карбонат калия (176 мг; 1,27 ммоль; 2,00 экв.), диоксан (15 мл),

воду (3 мл), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (52 мг; 0,06 ммоль; 0,100 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 105°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом ЕА/петролейный эфир (90-0%). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л) и ACN (от 35,0% ACN до 75,0% включительно за 7 мин); детектор: УФ 220 нм). В результате этого получали 47,7 мг (16%) 3-[1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 478,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.73-8.64 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.41 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.107.35 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 11. Синтез 3'-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5'-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-она (I-11)



Стадия 1. Синтез 5,5-дибром-2-хлор-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она

В круглодонную колбу емкостью 1000 мл помещали 2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (7 г; 45,58 ммоль; 1,00 экв.), *tert*-бутанол (150 мл), воду (40 мл). Затем добавляли NBS (48,55 г; 272,78 ммоль; 6,00 экв.) в виде нескольких порций при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли, используя 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЕА (2x200 мл) и органические слои объединяли. Органические слои промывали рассолом (200 мл) и сушили над сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате этого

получали 13 г (87%) 5,5-дибром-2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 326 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она

В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещали 5,5-дибром-2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (8 г; 24,44 ммоль; 1,00 экв.), АсОН (80 мл), тетрагидрофуран (20 мл). Затем добавляли Zn (9,5 г; 145,24 ммоль; 6,00 экв.) в виде нескольких порций при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (20°C). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом ЕА/петролейный эфир (50-100%). В результате этого получали 3 г (72%) 2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде желтого масла. LC-MS (ESI) m/z 170 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез 5'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-она

В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (500 мг; 2,80 ммоль; 1,00 экв.), тетрагидрофуран (6 мл), *i*-Pr₂NH (594 мг; 5,87 ммоль; 2,00 экв.). Затем по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор) (4,7 мл; 11,7 ммоль; 4,00 экв.) с перемешиванием при -40°C. Вышеупомянутую смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -40°C и нагревали до 0°C. К ней по каплям добавляли 1,2-дибромэтан (1,66 г; 8,84 ммоль; 3,00 экв.) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 20°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл раствора NH₄Cl (насыщ., водн.). Полученный раствор экстрагировали ЕА (2x20 мл) и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (ЕА:РЕ, 1:1). В результате этого получали 50 мг (9%) 5'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-она в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 195,9 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез 5'-хлор-3'-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-она

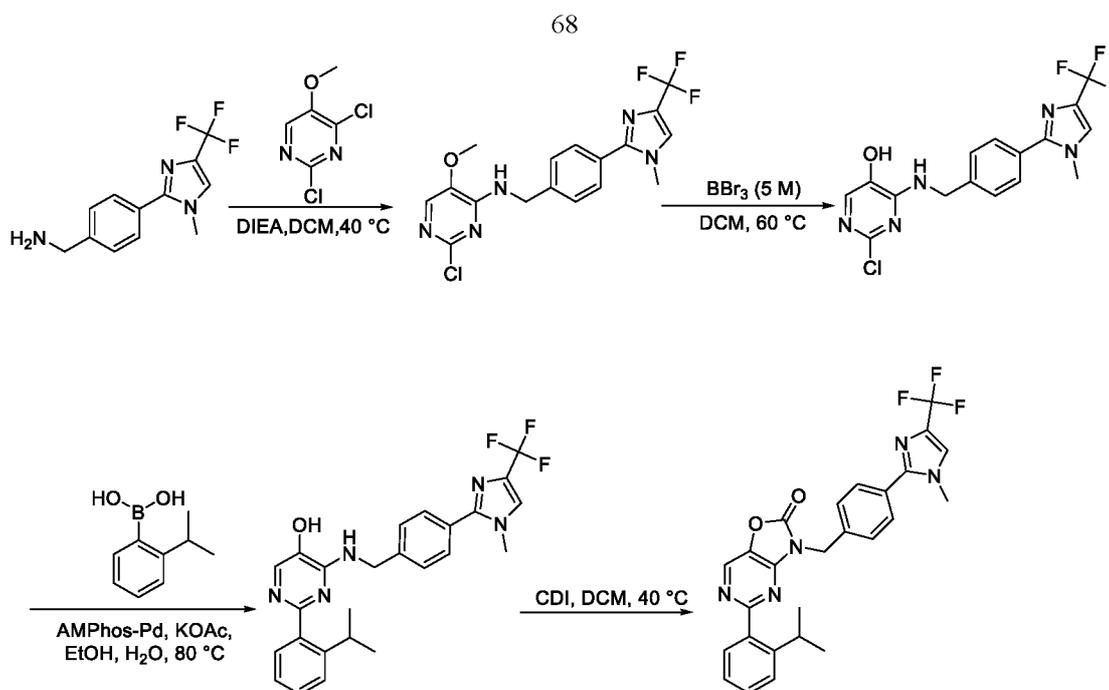
Во флакон емкостью 8 мл помещали 5'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-он (100 мг; 0,49 ммоль; 1,00 экв.; 95%-ный), 2-[4-(бромметил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол (164 мг; 0,49 ммоль; 1,00

экв.; 95%-ный), Cs₂CO₃ (334 мг; 1,03 ммоль; 2,00 экв.), ACN (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:1). В результате этого получали 40 мг (18%) 5'-хлор-3'-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 434,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 3'-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5'-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-она (I-11)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 5'-хлор-3'-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-он (50 мг; 0,11 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (43 мг; 0,17 ммоль; 1,50 экв.; 95%-ный), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (9,4 мг; 0,01 ммоль; 0,10 экв.), карбонат натрия (24 мг; 0,23 ммоль; 2,00 экв.), диоксан (10 мл), воду (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Смесь фильтровали через набивку целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях (препаративная HPLC-025): колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% аммиака в воде), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 55% В за 7 мин; 254 нм. В результате этого получали 9,4 мг (16%) 3'-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5'-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 519,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.60-8.59 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7.58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 12. Синтез 5-(2-изопропилфенил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)оксазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она (I-12)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-5-метокси-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амина

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 2,4-дихлор-5-метокси-пиримидин (2,10 г; 11,75 ммоль; 1,20 экв.), дихлорметан (30 мл), DIEA (2,53 г; 19,59 ммоль; 2,00 экв.). Затем по каплям добавляли раствор [4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанамина (2,5 г; 9,79 ммоль; 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл) с перемешиванием при 0 °С в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 17 °С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием смесью ЕА/петролейный эфир (3/1), получая 1,4 г (36%) 2-хлор-5-метокси-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 398,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 2-хлор-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-амино]пиримидин-5-ола

В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещали 2-хлор-5-метокси-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4-амин (1,4 г; 3,52 ммоль; 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), BBr_3 (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 60 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в смесь лед/вода, для подведения рН до 6-7 применяли раствор гидроксида натрия (1 моль/л), экстрагировали ЕА (100 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали рассолом (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с

элюированием смесью дихлорметан/метанол (10/1), получая 1,1 г (81%) 2-хлор-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-ола в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 384,0 $[M+H]^+$.

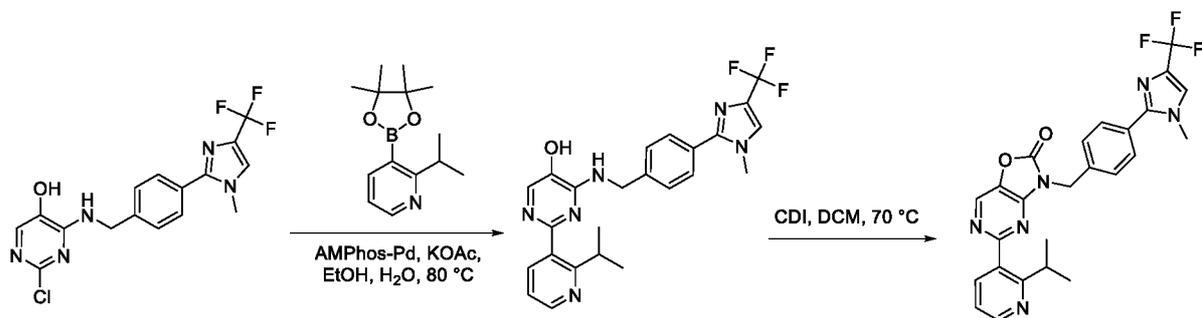
Стадия 3. Синтез 4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ола

В герметично закрываемую пробирку емкостью 8 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-ол (50 мг; 0,13 ммоль; 1,00 экв.), [2-(пропан-2-ил)фенил]бороновую кислоту (107 мг; 0,65 ммоль; 5,00 экв.), Pd(Amphos)Cl₂ (Amphos-дихлорпалладий(II); 9 мг; 0,01 ммоль; 0,10 экв.), KOAc (28 мг; 0,29 ммоль; 2,20 экв.), этанол (2 мл), воду (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C в условиях облучения микроволнами. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/метанол (7/3), получая 41 мг (67%) 4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ола в виде бесцветного твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез 5-(2-изопропилфенил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)оксазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она (I-12)

В герметично закрываемую пробирку емкостью 8 мл помещали 4-[[[4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ол (20 мг; 0,04 ммоль; 1,00 экв.), DCE (2 мл), бис(трихлорметил)карбонат (25 мг; 0,08 ммоль; 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC в следующих условиях (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза: вода (с 0,1% FA), MeCN (56,0%-ный MeCN в течение 11 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 нм). В результате этого получали 8,4 мг (39,8%) 5-(2-изопропилфенил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)оксазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 494,2 $[M+H]^+$. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 5H), 7.55-7.45(m, 3H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.43-3.33(m, 1H), 1.21 (d, J = 6,3 Гц, 6H).

Пример 13. Синтез 3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5-[2-(пропан-2-ил)фенил]-2H,3H-[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин-2-она (I-13)



Стадия 1. Синтез 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ола

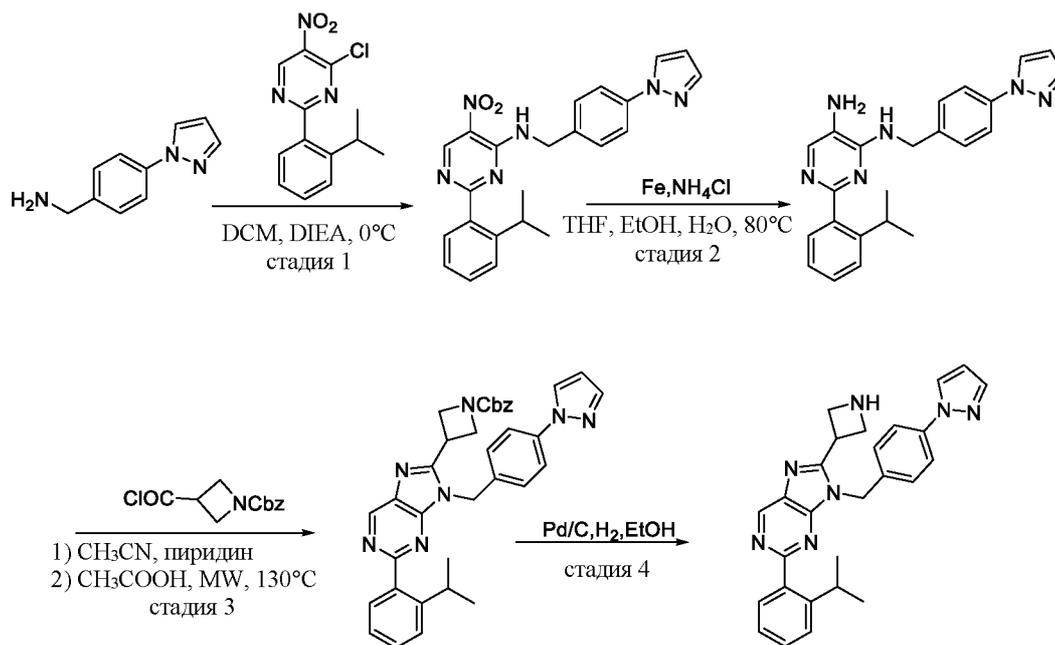
В герметично закрываемую пробирку емкостью 5 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]пиримидин-5-ол (150 мг; 0,39 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (289 мг; 1,17 ммоль; 3,00 экв.), Pd(AMPHOS)Cl₂ (28 мг; 0,04 ммоль; 0,10 экв.), KOAc (84 мг; 0,86 ммоль; 2,20 экв.), этанол (3 мл), воду (0,6 мл). Полученную реакционную смесь облучали микроволнами в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол (20:1). В результате этого получали 40 мг (22%) 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-5-ола в виде желтого твердого вещества. LC-MS(ESI) 469,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5-[2-(пропан-2-ил)фенил]-2H,3H-[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин-2-она (I-13)

Во флакон емкостью 8 мл помещали 4-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-5-ол (20 мг; 0,04 ммоль; 1,00 экв.), DCE (2 мл), CDI (20,8 мг; 0,13 ммоль; 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC в следующих условиях (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л) и ACN (от 40,0% ACN до 70,0% включительно за 7 мин); детектор: 254/220 нм. В результате этого

получали 2,1 мг (10%) 3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5-[2-(пропан-2-ил)фенил]-2H,3H-[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин-2-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 495,2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.72-7.70 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7.56 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6,80$ Гц, 6H).

Пример 14. Синтез 8-(азетидин-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурина (I-14)



Стадия 1. Синтез 5-нитро-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-N-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4-амин

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали 4-хлор-5-нитро-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин (800 мг; 2,88 ммоль; 1 экв.), DIEA (1,1 г; 8,51 ммоль; 3,00 экв.), дихлорметан (10 мл). Затем по каплям с перемешиванием добавляли раствор [4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метанамина (500 мг; 2,89 ммоль; 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C в бане вода/лед. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом ЕА/РЕ (0-100%). В результате этого получали 800 мг (67%) 5-нитро-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-N-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 415,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-4-N-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали 5-нитро-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-N-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4-амин (800 мг; 1,93 ммоль;

1,00 экв.), Fe (541 мг; 9,69 ммоль; 5,00 экв.), NH₄Cl (205 мг; 3,83 ммоль; 2,00 экв.), тетрагидрофуран (7 мл), этанол (7 мл), воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через набивку целита. Полученный раствор разбавляли, используя 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЕА (3x20 мл). Органические слои объединяли. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 600 мг (81%) 2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-4-N-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 385,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез бензил 3-[2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурин-8-ил]азетидин-1-карбоксилата

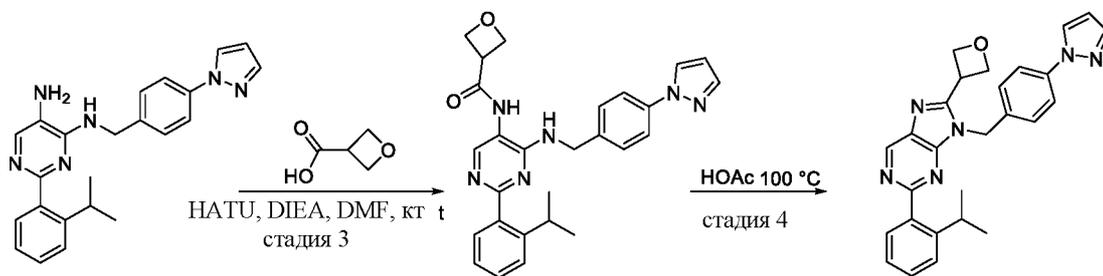
В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали раствор 2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-4-N-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4,5-диамина (300 мг; 0,78 ммоль; 1,00 экв.) в ACN (10 мл), пиридин (618 мг; 7,81 ммоль, 10,01 экв.). Затем по каплям добавляли раствор бензил-3-(карбонохлоридоил)азетидин-1-карбоксилата (216 мг; 0,85 ммоль; 1,09 экв.) в ACN (20 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. К ней добавляли уксусную кислоту (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 130°C в микроволновом реакторе. Полученный раствор экстрагировали, используя 20 мл ЕА, и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на пластинку для TLC, элюировали смесью ЕА/петролейный эфир (1/1). В результате этого получали 200 мг (44%) бензил-3-[2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурин-8-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LC-MS- (ES, m/z): 584 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 8-(азетидин-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурина (I-14)

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали 7-[2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурин-8-ил]-3-окса-5-азабицикло[7.3.1]тридека-1(13),9,11-триен-4-он (150 мг; 0,26 ммоль; 1,00 экв.), этанол (30 мл), Pd/C (100 мг; 10%-ный). Вышеупомянутую колбу заполняли H₂ (газ.). Полученный раствор перемешивали в течение 35 мин при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали

препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge ВЕН С18 OBD, 5x19 мм; подвижная фаза А: вода с 0,05% NH₄HCO₃, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 45% В за 10 мин; детектор: 254 и 220 нм. В результате этого получали 4,0 мг (3%) 8-(азетидин-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурина в виде беловатого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): 450 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР-РН-FMA-PJ111-517-0 (400 МГц, CD₃OD-d₄, млн⁻¹) δ 9.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 6.51-6.50 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 15. Синтез 8-(оксетан-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурина (I-15)



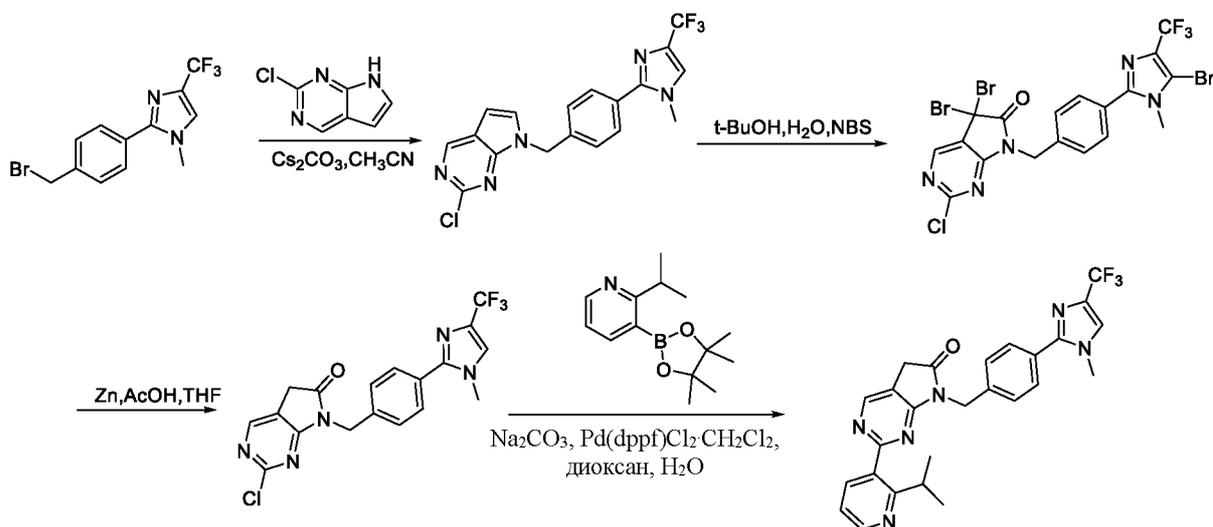
Стадия 1. Синтез N-[2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-4-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]амино)пиримидин-5-ил]оксетан-3-карбоксамида

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-4-N-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4,5-диамин (100 мг; 0,26 ммоль; 1,00 экв.), HATU (98 мг; 0,26 ммоль; 1,00 экв.), DIEA (100 мг; 0,77 ммоль; 3,00 экв.), оксетан-3-карбоновую кислоту (80 мг; 0,78 ммоль; 3 экв.), DMF (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления NaHCO₃ (тврд.). Полученный раствор разбавляли, используя 12 мл. Полученный раствор экстрагировали EA (3x10 мл). Органические слои объединяли. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA/PE, 0-100%). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% В до 55% В за 7 мин; 254/220 нм. В результате этого получали 50 мг (20%) N-[2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-4-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]амино)пиримидин-5-ил]оксетан-3-карбоксамида в виде желтого масла. LC-MS (ESI) m/z 469,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 8-(оксетан-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурина (I-15)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали N-[2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-4-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]амино]пиримидин-5-ил]оксетан-3-карбоксамид (45 мг; 0,10 ммоль; 1,00 экв.), HOAc (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 100°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора подвели до 7-8, используя раствор NH₃ в метаноле (7 моль/л). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л) и ACN (от 15,0% ACN до 95,0% включительно в течение 5 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В результате этого получали 13,8 мг (32%) 8-(оксетан-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурина в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 451,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 9.13 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.93-4.85 (m, 4H), 4.79-4.70 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

Пример 16. Синтез 7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (I-16)



Стадия 1. Синтез 2-[4-([2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола

К перемешиваемой смеси 2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (241 мг; 1,57 ммоль; 1,00 экв.) и 2-[4-(бромметил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазола (500 мг; 1,57 ммоль; 1,00 экв.) в ACN (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (766 мг; 2,35 ммоль; 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Реакционную смесь

охлаждали до 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом PE/EA (0-30%). В результате этого получали 600 мг (93%) 2-[4-([2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазола в виде белого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 392, 394 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 5,5-дибром-7-([4-[5-бром-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она

К перемешиваемой смеси 2-[4-([2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазола (600 мг; 1,53 ммоль; 1,00 экв.) в *трет*-бутаноле (15 мл) и воде (3 мл) добавляли NBS (1,36 г; 7,64 ммоль; 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор разбавляли, используя 15 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA (2x30 мл) и органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя градиентом PE/EA (0-40%). В результате этого получали 1 г (96%) 5,5-дибром-7-([4-[5-бром-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде белого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 642 [M+H]⁺.

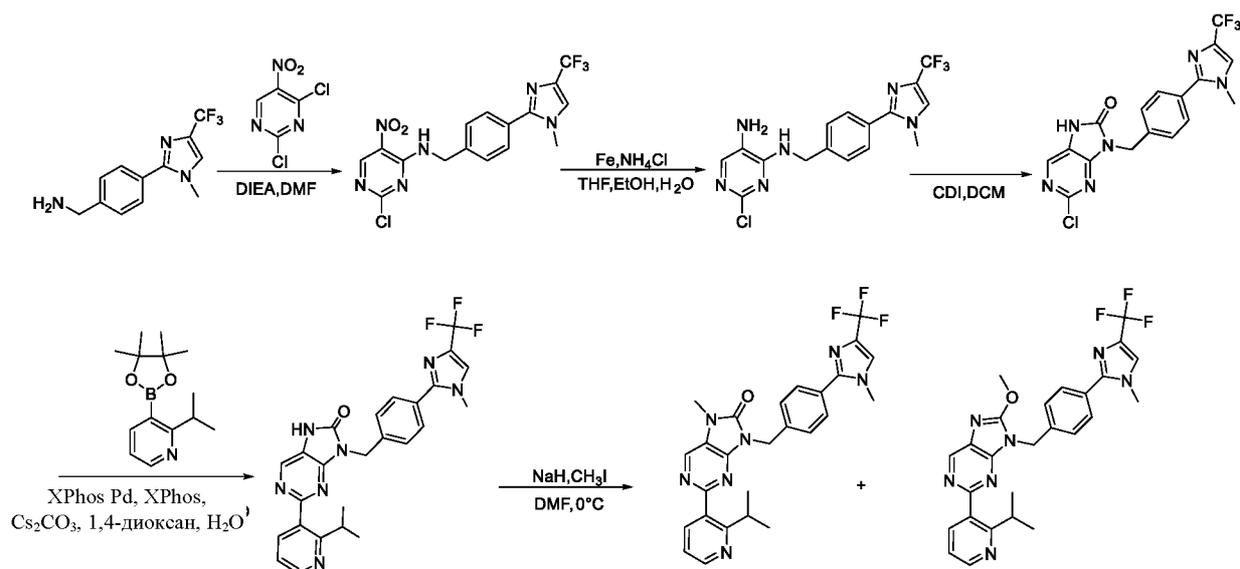
Стадия 3. Синтез 2-хлор-7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она

К перемешиваемой смеси 5,5-дибром-7-([4-[5-бром-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-хлор-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (500 мг; 0,78 ммоль; 1,00 экв.) в AcOH (10 мл) и тетрагидрофурана (5 мл) добавляли при 0°C в виде нескольких порций цинковую пыль (151 мг; 2,31 ммоль; 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (20°C). Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:3). В результате этого получали 300 мг (95%) 2-хлор-7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 408 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиримидин-3-ил]-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (I-16)

К перемешиваемой смеси 2-хлор-7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (50 мг; 0,12 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (45 мг; 0,18 ммоль; 1,50 экв.) в диоксане (10 мл), воде (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10 мг; 0,01 ммоль; 0,10 экв.), карбонат натрия (26 мг; 0,25 ммоль; 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Смесь фильтровали через набивку целита. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях (препаративная HPLC-025): колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% аммиака в воде), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В за 8 мин; 254 нм. В результате этого получали 6,9 мг (11%) 7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде зеленоватого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 493 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР-РН-FMA-PJ111-811-0 (300 МГц, DMSO, млн⁻¹): δ 8.63-8.61 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.60 (1H, m), 1.11 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 17. Синтез 8-метокси-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-9H-пурина (I-17)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-5-нитропиримидин-4-амина

Смесь 1-[4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метанамина (79 г; 278 ммоль), 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (64,5 г; 333,5 ммоль) и DIEA (107,8 г; 835,3

ммоль) в DMF (1100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Реакцию гасили путем добавления воды (1500 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 2000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3 x 1500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (1:1), получая 2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-5-нитропиримидин-4-амин (55 г; 43%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 413 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4,5-диамина

К перемешиваемой смеси 2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-5-нитропиримидин-4-амина (55 г; 119,6 ммоль) и Fe (33,4 г; 599,5 ммоль) в THF (450 мл) и EtOH (450 мл) добавляли NH₄Cl (12,7 г; 239,9 ммоль) в воде (90 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA (3 x 1000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали 2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4,5-диамин (52 г; 94%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 383 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 2-хлор-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пурин-8-она

К перемешиваемой смеси 2-хлор-N-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)пиримидин-4,5-диамина (52 г; 122,2 ммоль) в DCM (610 мл) порциями при 25°C добавляли CDI (79,4 г; 488,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C. Реакцию гасили путем добавления воды (400 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (800 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали смесью PE/EA (1:4), получая 2-хлор-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пурин-8-он (29 г; 43%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 409 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 2-(2-изопропилпиридин-3-ил)-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пурин-8-она

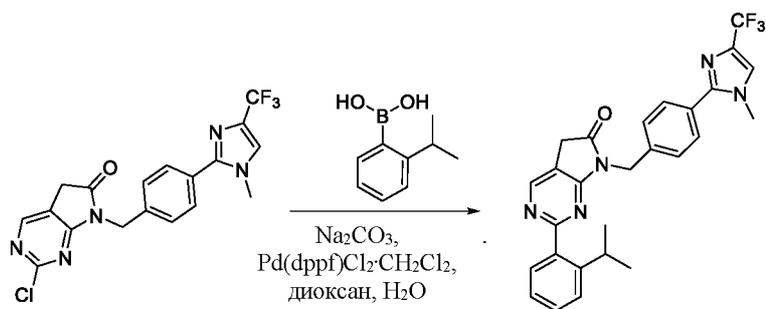
К смеси 2-хлор-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пурин-8-она (29,0 г; 63,8 ммоль) и 2-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (23,5 г; 95,1 ммоль) в диоксане (1000 мл) и воде (200 мл) добавляли Cs₂CO₃ (52,0 г; 159,6 ммоль), XPhos (12,1 г; 25,5 ммоль) и XPhos Pd G3 (10,8 г; 12,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EA (3 x 2000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 2000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: C18-силикагель; подвижная фаза: вода (содержащая 0,05% TFA), ACN (градиент от 5% до 50% в течение 60 мин); детектор: УФ 254 нм. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка: C18-силикагель; подвижная фаза: вода (содержащая 6,5 мМ NH₄HCO₃ + NH₄OH), ACN (градиент от 0% до 50% в течение 60 мин); детектор: УФ 254 нм. Содержащие продукт фракции лиофилизировали, получая 2-(2-изопропилпиридин-3-ил)-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пурин-8-он (5,098 г; 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (млн⁻¹): 8.56-8.54 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 494 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 8-метокси-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-9Н-пурина (I-17)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-8,9-дигидро-7Н-пурин-8-он (100 мг; 0,20 ммоль; 1,00 экв.), DMF (1 мл). Затем добавляли гидрид натрия (10,5 мг; 0,26 ммоль; 1,30 экв.; 60%-ный) в виде нескольких порций при 0°C, далее перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли иодметан (43,2 мг; 0,30 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 2 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA (2x3 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм, С-0013; подвижная фаза: вода (с 0,05% TFA)/ACN; детектор:

УФ 254/220 нм; градиент: от 20% ACN до 40% ACN за 7 мин. В результате этого получали 34,7 мг (34%) 7-метил-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-8,9-дигидро-7H-пурин-8-она в виде белого твердого вещества и 3,6 мг (4%) 8-метокси-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-9H-пурина в виде белого твердого вещества. LC-MS- (ES, m/z): 508,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР-РН-FMA-PJ111-772-0A (300 МГц, метанол-d₄): δ 8.57-8.54 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

Пример 18. Синтез 7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (I-18)

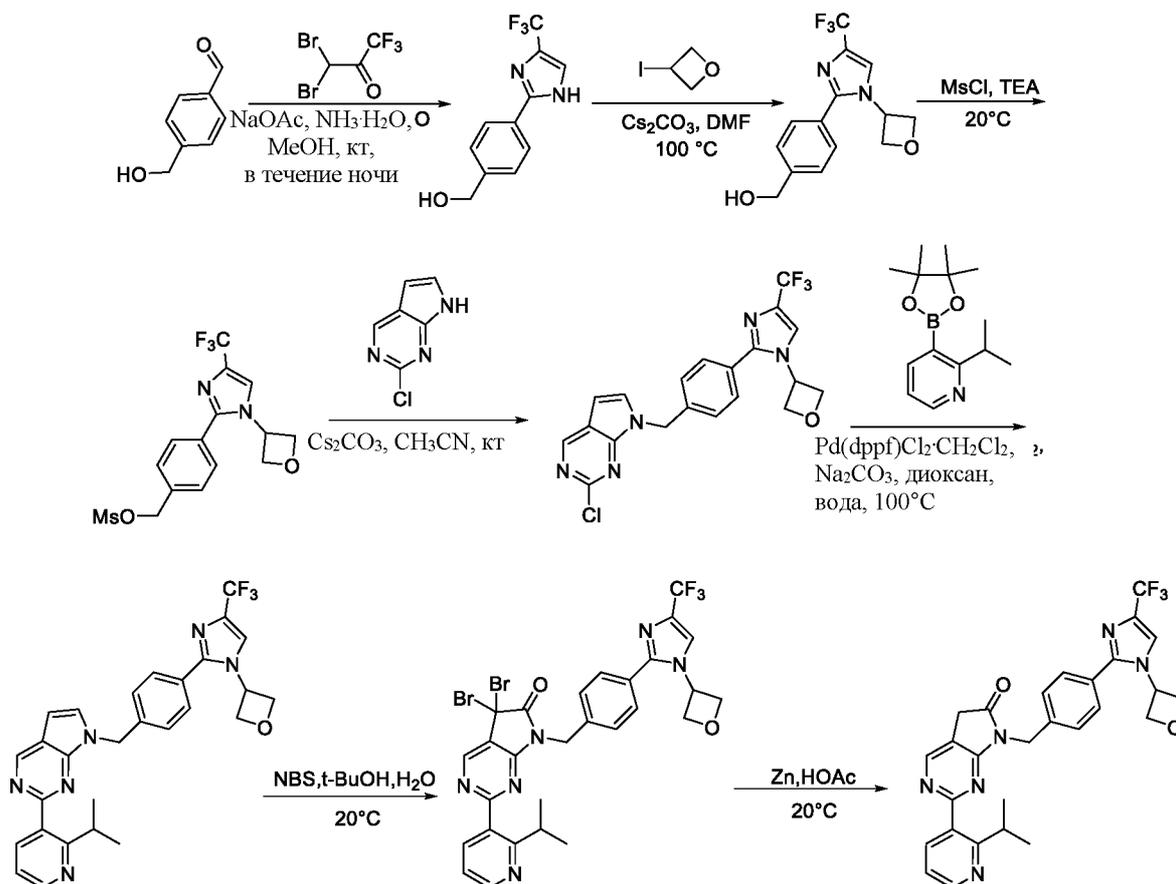


Стадия 1. Синтез 7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (I-18)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (50 мг; 0,12 ммоль; 1,00 экв.), [2-(пропан-2-ил)фенил]бороновую кислоту (20 мг; 0,12 ммоль; 1,00 экв.), карбонат натрия (26 мг; 0,25 ммоль; 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10 мг; 0,01 ммоль; 0,10 экв.), диоксан (4 мл), воду (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Смесь фильтровали через набивку целита. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:1). Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях (колонка: препаративная колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19x150 мм, от 5 мкм до 13 нм; подвижная фаза: вода с 0,05% NH₄HCO₃ и ACN (от 30% ACN до 60% включительно за 8 мин); детектор: 254 нм). В результате этого получали 10,1 мг (16%) 7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в

виде коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 492,2 $[M+H]^+$. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Пример 19. Синтез 7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (I-19)



Стадия 1. Синтез [4-[4(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанола

В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещали 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-он (24,7 г; 90,62 ммоль; 1,25 экв.), воду (40 мл; 2,22 моль). Затем добавляли NaOAc (15 г; 182,85 ммоль; 2,52 экв.). Вышеупомянутую смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С и оставляли охлаждаться до кт. В другую круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли 4-(гидроксиметил)бензальдегид (10 г; 72,72 ммоль; 1,00 экв.; 99%-ный), метанол (157 мл) и аммиак (47 мл). Вышеупомянутую смесь перемешивали в течение 2 ч при кт и затем добавляли к первой охлажденной смеси. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт суспендировали из смеси ЕА/РЕ (в соотношении 1/3). В результате этого

получали 7 г (37%) [4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанола в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 243 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез [4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанола

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали [4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанол (1,5 г; 6,19 ммоль; 1,00 экв.), 3-иодоксетан (1,14 г; 6,20 ммоль; 1,20 экв.), Cs_2CO_3 (4,04 г; 12,40 ммоль; 2,01 экв.), DMF (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли, используя 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA (2x30 мл), органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 300 мг (16%) [4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанола в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 299 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез [4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метилметансульфоната

Во флакон емкостью 8 мл помещали раствор [4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метанола (100 мг; 0,32 ммоль; 1,00 экв.) в дихлорметане (2 мл), TEA (48 мг; 0,47 ммоль; 1,50 экв.). Затем добавляли метансульфонилхлорид (40,135 мг; 0,35 ммоль; 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (20°C). Полученный раствор разбавляли, используя 2 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2x2 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 80 мг (62%) [4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метилметансульфоната в виде желтого масла. LC-MS (ESI) m/z 377 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез 2-[4-([2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола

Во флакон емкостью 8 мл помещали 2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (53 мг; 0,35 ммоль; 1,00 экв.), [4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метилметансульфонат (130 мг; 0,32 ммоль; 1,00 экв.), Cs_2CO_3 (225 мг; 0,69 ммоль; 2,00 экв.), ACN (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (20°C). Полученный раствор разбавляли, используя 5 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA (2x5 мл), органические слои объединяли и

концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:3). В результате этого получали 80 мг (51%) 2-[4-([2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 434 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 3-[7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-([2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метил)фенил]-1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол (80 мг; 0,18 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (80 мг; 0,31 ммоль; 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (15 мг; 0,02 ммоль; 0,10 экв.), карбонат натрия (39 мг; 0,37 ммоль; 2,00 экв.), диоксан (10 мл), воду (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (25°C). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:1). В результате этого получали 70 мг (73%) 3-[7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридина в виде желтого масла.

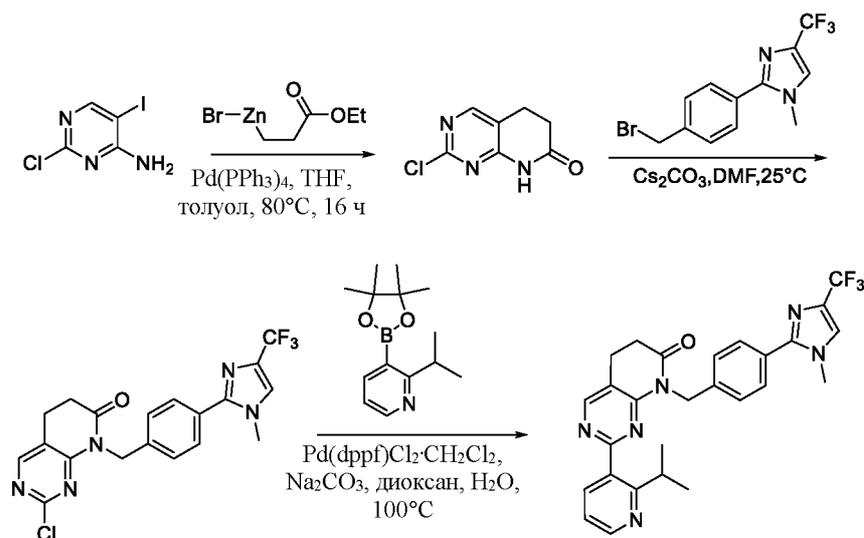
Стадия 6. Синтез 5,5-дибром-7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она

В круглодонную колбу емкостью 25 мл помещали 3-[7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридин (70 мг; 0,13 ммоль; 1,00 экв.), *трет*-бутанол (5 мл), воду (2 мл), NBS (68 мг; 0,38 ммоль; 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре (20°C). Полученный раствор разбавляли, используя 5 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EA (2 x 5 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 2:1). В результате этого получали 90 мг (96%) 5,5-дибром-7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 693 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез 7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (I-19)

Во флакон емкостью 8 мл помещали раствор 5,5-дибром-7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (90 мг; 0,12 ммоль; 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл), уксусную кислоту (1 мл), Zn (42 мг; 0,64 ммоль; 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (20°C). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза А: вода (с NH₄HCO₃, 10 ммоль/л), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% В до 55% В за 7 мин; 254 нм; Rt: 7 мин. В результате этого получали 2,7 мг (4%) 7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 535,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.98-4.95 (m, 4H), 4.86-4.83 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 20. Синтез 2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (I-20)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

В 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-хлор-5-йодпиримидин-4-амина (1 г; 3,91

ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (20 мл), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; 454 мг; 0,39 ммоль; 0,10 экв.), бромид 3-этокси-3-оксопропилцинк (0,5 М раствор в THF) (24 мл; 11,73 ммоль; 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до кт. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на пластинку для TLC, элюируя градиентом EA/петролейный эфир (0-100%). Остаток очищали препаративной TLC (DCM:MeOH, 20:1). В результате этого получали 160 мг (20%) 2-хлор-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 184 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез 2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 2-хлор-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (80 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.), 2-[4-(бромметил)фенил]-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол (139 мг; 0,41 ммоль; 1,03 экв.), Cs_2CO_3 (285 мг; 0,86 ммоль; 2,14 экв.), DMF (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 25°C. Полученный раствор разбавляли, используя 20 мл воды, экстрагировали EA (3 x 20 мл) и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью EA/петролейный эфир (1:2). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 40 мг (24%) 2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого масла. LC-MS (ESI) m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (I-20)

В круглодонную колбу емкостью 25 мл, которую продували азотом и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (50 мг; 0,12 ммоль; 1,00 экв.), 2-(пропан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (35 мг; 0,14 ммоль; 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,6 мг; 0,01 ммоль; 1,00 экв.), карбонат натрия (25 мг; 0,24 ммоль; 1,00 экв.), диоксан (10 мл), воду (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали. Полученный раствор разбавляли, используя 15 мл EA. Смесь фильтровали через набивку целита. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (EA:PE, 1:3). Неочищенный продукт очищали

препаративной HPLC в следующих условиях (препаративная HPLC-025): колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза А: вода (с NH_4HCO_3 , 10 ммоль/л), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В за 7 мин; 254 нм; Rt: 6 мин. В результате этого получали 24,7 мг (41%) 8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) m/z 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример А. Анализ с использованием убиквитин-родамина 110 для определения активности USP1

Высокопроизводительный скрининговый (HTS) анализ проводили в конечном объеме 20 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 mM трис-HCl (pH 8,0 (из 1 M раствора трис-HCl, pH 8,0; Corning, 46-031-CM)), 2 mM CaCl_2 (из 1 M раствора хлорида кальция; Sigma, № 21114), 1 mM GSH (восстановленный L-глутатион; Sigma, № G4251), 0,01% Prionex (отфильтрованного через фильтр 0,22 мкм; Sigma, № G-0411) и 0,01% тритона X-100. Концентрированные растворы соединений хранили при -20°C в виде 10 mM растворов в DMSO. За 1 месяц до проведения анализа сначала по лункам используемых в анализе планшетов (черных, с лунками малого объема; Corning, № 3820) разливали 2 mM растворы тестируемых соединений и содержимое замораживали при -20°C . В день проведения анализа используемые в анализе планшеты с заранее внесенными соединениями оставляли нагреваться до комнатной температуры. Для проведения скрининга сначала разливали по 100 нл из 2 mM растворов с целью достижения конечной концентрации при скрининге 10 мкМ (конечная концентрация $\text{DMSO}_{(\text{fc})}$ составляла 0,5%). Конечная концентрация фермента (USP1, конструкции USP1 (1-785, GG670, 671AA)/UAF1 (USP1-ассоциированный фактор 1) (1-677)-Flag; Viva) в этом анализе составляла 100 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; убиквитин-родамина 110, R&D Systems, № U-555) составляла 25 нМ, при этом [Ub-Rh110] значительно меньше константы Михаэлиса (K_m). В лунки используемых в анализе планшетов (с заранее внесенными соединениями) либо добавляли одновременно по 10 мкл 2храствора фермента и 2храствора Ub-Rh110, либо содержимое лунок предварительно инкубировали с USP1 в течение 40 минут, после чего в планшеты с соединениями добавляли по 10 мкл 2храствора Ub-Rh110. Сложенные стопкой планшеты инкубировали в течение 45 минут

при комнатной температуре, после чего считывали интенсивность флуоресценции на приборе Envision (возбуждение при 485 нм и испускание при 535 нм; Perkin Elmer) или на приборе PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и испускание при 535 нм; BMG Labtech).

В случае последующих исследований по определению концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование (IC_{50}), каждый анализ проводили в конечном объеме 15 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 мМ трис-НСl (рН 8,0 (из 1 М раствора трис-НСl, рН 8,0; Corning 46-031-СМ)), 1 мМ GSH (восстановленный L-глутатион; Sigma, № G4251), 0,03% бычьего гамма-глобулина (BGG; отфильтрованного через фильтр 0,22 мкм; Sigma, № G7516-25G) и 0,01% тритона X-100 (Sigma, № T9284-10L)). Предварительно по лункам используемых в анализе планшетов (Perkin Elmer, ProxiPlate-384 F Plus, № 6008269) разливали 3-кратные серийные разведения соединений в DMSO в нанолитровых количествах либо по 8 точкам, либо по 10 точкам, чтобы получить конечные тестируемые концентрации в диапазоне либо от 25 мкМ до 11 нМ, либо от 25 мкМ до 1,3 нМ, соответственно. Конечная концентрация фермента (USP1, конструкции USP1 (1-785, GG670, 671AA)/UAF1 (1-677)-Flag; Viva) в этом анализе составляла 25 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; убиквитин-родамина 110, R&D Systems, № U-555) составляла 25 нМ, при этом [Ub-Rh110] значительно меньше K_m . В лунки используемых в анализе планшетов (с предварительно внесенными соединениями) добавляли по 5 мкл 2храствора фермента, в течение 30 минут проводили предварительную инкубацию с USP1 и затем в используемые в анализе планшеты добавляли по 5 мкл 2храствора Ub-Rh110. Сложенные стопкой планшеты инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре, после чего добавляли 5 мкл стоп-раствора (лимонной кислоты в конечной концентрации 10 мМ в буфере для анализа (Sigma, № 251275-500G)). Интенсивность флуоресценции считывали на приборе Envision (возбуждение при 485 нм и испускание при 535 нм; Perkin Elmer) или на приборе PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и испускание при 535 нм; BMG Labtech).

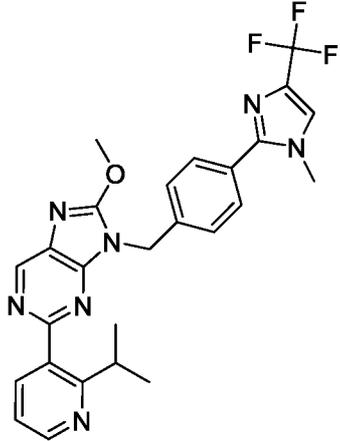
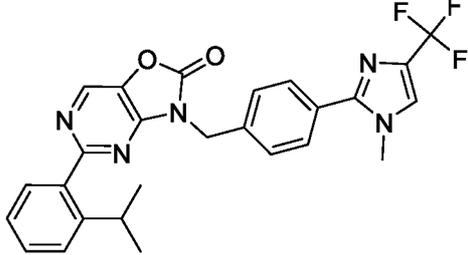
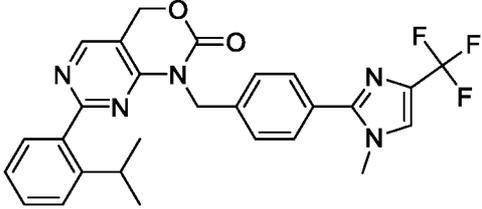
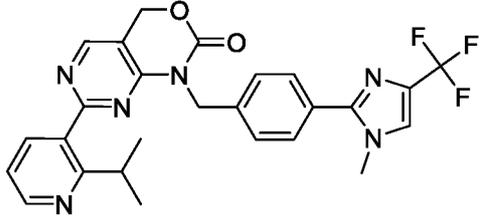
Данные для обоих форматов анализа представляли в виде процента ингибирования по сравнению с контрольными лунками, беря за основу следующее уравнение: % ингибирования = $[1 - ((FLU - Ave_{Low}) / (Ave_{High} - Ave_{Low}))] \times 100$, где FLU означает измеренную интенсивность флуоресценции, Ave_{Low} означает среднюю интенсивность флуоресценции в контроле в отсутствие фермента ($n = 16$), а Ave_{High} означает среднюю интенсивность флуоресценции в DMSO в качестве контроля ($n = 16$). Значения IC_{50} определяли путем аппроксимации кривых с применением стандартного алгоритма аппроксимации 4-параметрической логистической кривой, входящего в пакет програм

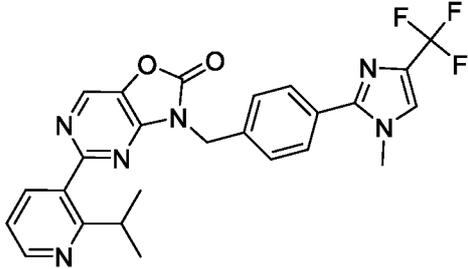
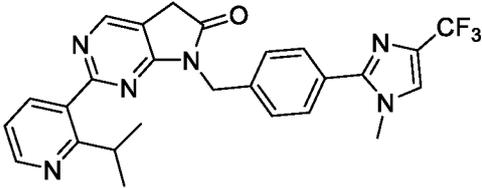
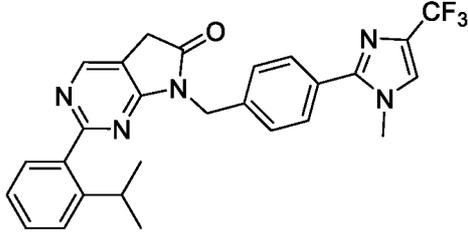
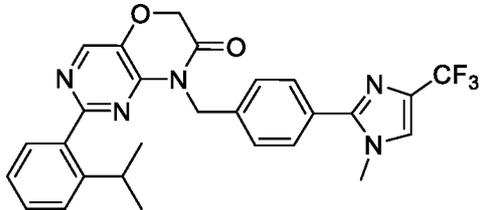
Activity Base: IDBS XE Designer Model 205. Данные аппроксимируют, применяя алгоритм Левенберга-Марквардта.

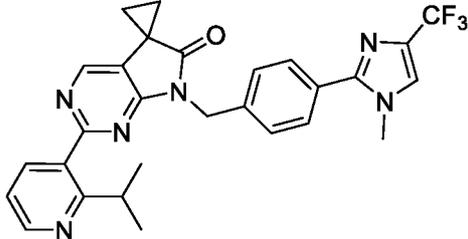
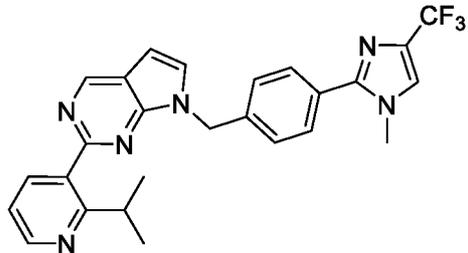
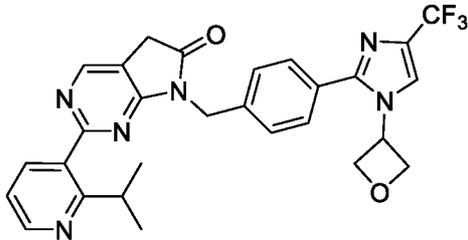
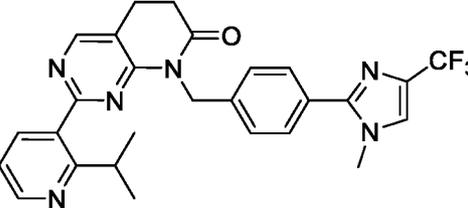
Как показано в приведенной ниже таблице, значения IC_{50} определены следующим образом: не выше 0,010 мкМ (+++); выше 0,010 мкМ и не выше 0,1 мкМ (++); выше 0,1 мкМ и ниже 1,0 мкМ (+).

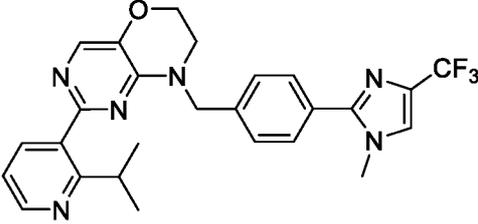
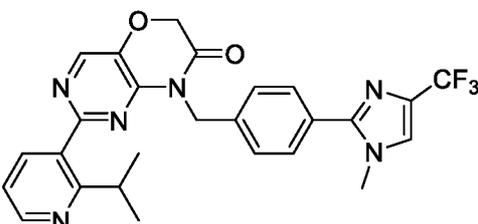
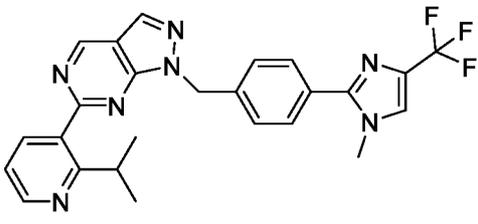
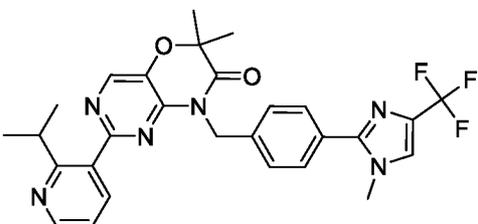
Таблица активностей соединений

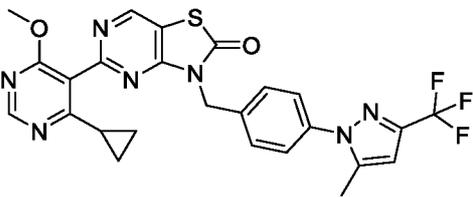
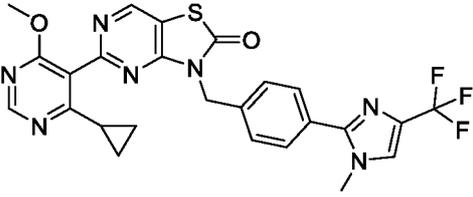
IC₅₀ (мкМ)	Название	Структура	№ пр.
+++	5-(2-изопропилфенил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он		I-1
+	8-(азетидин-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурин		I-14
+	8-(оксетан-3-ил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-9-[[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-9H-пурин		I-15
++	3-метил-1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1H,2H,3H,4H-[1,3]диазино[4,5-d]пиримидин-2-он		I-6

IC ₅₀ (мкМ)	Название	Структура	№ пр.
+	8-метокси-9-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-9H-пурин		I-17
+++	5-(2-изопропилфенил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)оксазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он		I-12
+++	1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]-1H,2H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он		I-7
++	1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1H,2H,4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он		I-8

IC ₅₀ (мкМ)	Название	Структура	№ пр.
+	3-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5-[2-(пропан-2-ил)фенил]-2H,3H-[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин-2-он		I-13
++	7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он		I-16
+++	7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он		I-18
+++	8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-он		I-3

IC ₅₀ (мкМ)	Название	Структура	№ пр.
++	3'-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5'-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-он		I-11
+++	3-[7-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридин		I-9
=	7-([4-[1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-5H,6H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он		I-19
++	2-хлор-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он		I-20

IC ₅₀ (мкМ)	Название	Структура	№ пр.
+++	3-[8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-2-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридин		I-2
++	8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-он		I-4
++	3-[1-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2-(пропан-2-ил)пиридин		I-10
++	6,6-диметил-8-([4-[1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]фенил]метил)-2-[2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-6H,7H,8H-пиримидо[5,4-b][1,4]оксазин-7-он		I-5

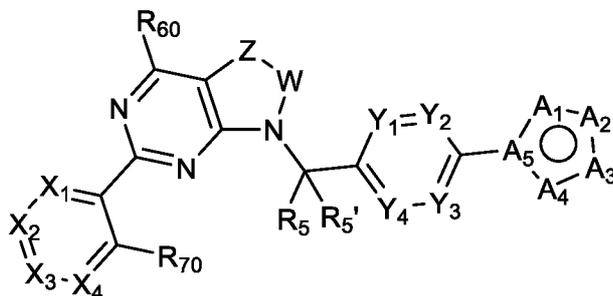
IC ₅₀ (мкМ)	Название	Структура	№ пр.
+++	5-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3Н)-он		I-21
+++	5-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3Н)-он		I-22

Эквиваленты

Специалистам в данной области техники будет понятно или они будут способны установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных воплощений, конкретно описанных в данной заявке. Предполагается, что такие эквиваленты включены в объем приведенной далее формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X_1 представляет собой CR_6 или N; X_2 представляет собой CR_7 или N; X_3 представляет собой CR_8 или N; и X_4 представляет собой CR_9 или N;

R_6 представляет собой атом водорода, галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкил, $-O-(C_3-C_6)$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_b'$;

R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода или галоген;

R_{70} представляет собой атом водорода, галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкил, $-O-(C_3-C_6)$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_b'$;

R_{60} представляет собой атом водорода, галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_b'$;

Z и W вместе выбраны так, что образуют конденсированное 5- или 6-членное кольцо, выбранное из циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероциклоалкенила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом Z выбран из группы, состоящей из: $-C(R_{16})(R_{16}')$ -, $-C(R_{20})(R_{20}')-C(R_{18})(R_{18}')$ -, $-C(R_{20})(R_{20}')-C(R_{18})=$ *, $-S$ -, $-S$ -

$C(R_{18})(R_{18}')-*$, $-C(R_{18})(R_{18}')-S-*$, $-N(R_{14})-$, $-N(R_{14})-C(R_{18})(R_{18}')-*$, $-N(R_{14})-C(R_{18})=*$,
 $N=C(R_{18})-*$, $-C(R_{18})(R_{18}')-N(R_{14})-*$, $-O-$,
 $-O-C(R_{18})(R_{18}')-*$, $-C(R_{18})(R_{18}')-O-*$, $-O-C(R_{18})=*$ и $-C(R_{20})=C(R_{18})-*$, где * обозначает место
 присоединения к W, и W выбран из группы, состоящей из: $-(C=O)-$, $=C(R_{90})-$ и
 $-C(R_{10})(R_{10}')-$, при условии, что если Z представляет собой $-N(R_{14})-$, то W не представляет
 собой $-(C=O)-$; или

Z и W вместе выбраны так, что образуют конденсированное 5- или 6-членное
 гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S,
 при этом Z выбран из группы, состоящей из $-C(R_{20})=*$, $-N=*$ и $-S-C(R_{18})=*$, где *
 обозначает место присоединения к W; и W выбран из группы, состоящей из $=N-$ и
 $=C(R_{90})-$;

R_{90} выбран из группы, состоящей из атома водорода; гидроксила; (C_1-C_4) алкила,
 возможно замещенного одним или более чем одним галогеном, гидроксилом или
 $-N(R_b)(R_b')$; (C_3-C_6) циклопропила, возможно замещенного одним или более чем одним
 (C_1-C_4) алкилом; $-O-(C_1-C_4)$ алкила, возможно замещенного одним или более чем одним
 галогеном; группы (C_1-C_4) алкил- $N(R_b)(R_b')$; $-O-(C_3-C_6)$ циклоалкила; и 4-6-членного
 гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

R_{10} , R_{10}' , R_{16} , R_{16}' , R_{18} , R_{18}' , R_{20} , R_{20}' каждый независимо выбран из группы,
 состоящей из атома водорода, гидроксила, (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним
 или более чем одним галогеном, $-O-(C_1-C_4)$ алкила, возможно замещенного одним или
 более чем одним галогеном, группы (C_1-C_4) алкил- $N(R_b)(R_b')$; или каждая пара R_{16} и R_{16}' ,
 R_{18} и R_{18}' и R_{20} и R_{20}' совместно образует спироциклический 3-6-членный циклоалкил,
 возможно замещенный одним или более R_a' ;

R_{14} выбран из группы, состоящей из атома водорода и (C_1-C_4) алкила;

R_5 и R_5' каждый независимо выбран из атома водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила, -
 (C_1-C_4) алкил- $O-(C_1-C_4)$ алкила или группы $-(C_1-C_4)$ алкил- $N(R_b)(R_b')$, где каждый алкил
 возможно замещен одним или более чем одним галогеном; или R_5 и R_5' совместно
 образуют (C_3-C_6) циклоалкильное кольцо, возможно замещенное одним или несколькими
 заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_1-C_4) алкила;

Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляет собой $-C(R_y)-$ или N, при этом
 каждый R_y независимо представляет собой атом водорода, галоген или (C_1-C_4) алкил;

каждый из A_1 , A_2 , A_3 и A_4 независимо выбран из группы, состоящей из $C(R_2)$,
 $N(R_1)$, O и S;

A_5 представляет собой N или CR_2 ;

при этом A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 совместно образуют 5-членное гетероарильное кольцо;
где

каждый R_1 независимо представляет собой связь, атом водорода, (C_1-C_4) алкил, $-O-(C_1-C_4)$ алкил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом каждый (C_1-C_4) алкил или $-O-(C_1-C_4)$ алкил возможно независимо замещен одним или более R_a , и каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил возможно независимо замещен одним или более R_a ;

каждый R_2 независимо представляет собой связь, атом водорода, (C_1-C_4) алкил, $-O-(C_1-C_4)$ алкил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом каждый (C_1-C_4) алкил или $-O-(C_1-C_4)$ алкил возможно независимо замещен одним или более R_a , а каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил возможно независимо замещен одним или более R_a ; или

в случае наличия двух R_2 на соседних атомах углерода в A_1, A_2, A_3 или A_4 , они могут совместно образовывать конденсированное кольцо, выбранное из 5-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, при этом каждое кольцо возможно может быть независимо замещено одним или более R_a ;

каждый R_a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксила, $-N(R_b)(R_b')$, (C_1-C_4) алкокси, возможно замещенного одним или более R_a' , и 3-6-членного циклоалкила, возможно замещенного одним или более R_a ;

каждый R_a' независимо представляет собой галоген или (C_1-C_4) алкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном, и

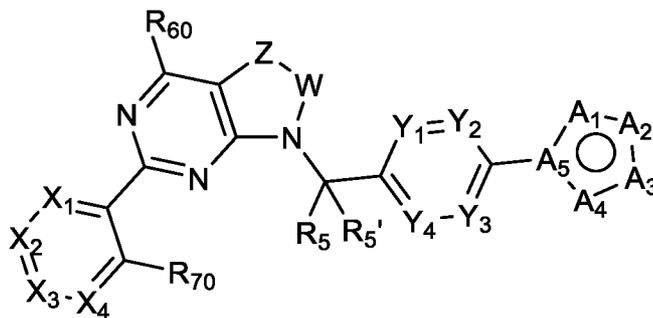
каждый R_b и R_b' независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном,

при условии, что:

когда Z представляет собой $-N=$ или $-C(R_{20})=$, где R_{20} представляет собой атом водорода или (C_1-C_4) алкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном;

тогда W не представляет собой $=N-$ или $=C(R_{90})-$, где R_{90} представляет собой атом водорода или (C_1-C_4) алкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном.

2. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X_1 представляет собой CR_6 или N; X_2 представляет собой CR_7 или N; X_3 представляет собой CR_8 или N; и X_4 представляет собой CR_9 или N;

R_6 представляет собой атом водорода, галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкил, $-O-(C_3-C_6)$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_b'$;

R_7 , R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой атом водорода или галоген;

R_{70} представляет собой атом водорода, галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкил, $-O-(C_3-C_6)$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_b'$;

R_{60} представляет собой атом водорода, галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, (C_1-C_4) алкокси или $-NR_bR_b'$;

Z и W вместе выбраны так, что образуют конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, при этом Z выбран из группы, состоящей из $-C(R_{20})=*$ или $-N=*$, где * обозначает место присоединения к W; и W выбран из группы, состоящей из $=N-$ и $=C(R_{90})-$;

R_{90} выбран из группы, состоящей из атома водорода или (C_1-C_4) алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном;

R_{20} представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном;

R_5 и R_5' каждый независимо выбран из атома водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила, - (C₁-C₄)алкил-О-(C₁-C₄)алкила или группы -(C₁-C₄)алкил-N(R_b)(R_b'), при этом каждый алкил возможно замещен одним или более чем одним галогеном; или R_5 и R_5' совместно образуют (C₃-C₆)циклоалкильное кольцо, возможно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена или (C₁-C₄)алкила;

Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляет собой -C(R_y)- или N, при этом каждый R_y независимо представляет собой атом водорода, галоген или (C₁-C₄)алкил;

каждый из A_1 , A_2 , A_3 и A_4 независимо выбран из группы, состоящей из C(R_2), N(R_1), O и S;

A_5 представляет собой N или CR₂;

при этом A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 совместно образуют 5-членное гетероарильное кольцо;

где

каждый R_1 независимо представляет собой связь, атом водорода, (C₁-C₄)алкил, -О-(C₁-C₄)алкил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом каждый (C₁-C₄)алкил или -О-(C₁-C₄)алкил возможно независимо замещен одним или более R_a , и каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил возможно независимо замещен одним или более R_a ;

каждый R_2 независимо представляет собой связь, атом водорода, (C₁-C₄)алкил, -О-(C₁-C₄)алкил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом каждый (C₁-C₄)алкил или -О-(C₁-C₄)алкил возможно независимо замещен одним или более R_a , и каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил возможно независимо замещен одним или более R_a ; или

в случае наличия двух R_2 на соседних атомах углерода в A_1 , A_2 , A_3 или A_4 , они могут совместно образовывать конденсированное кольцо, выбранное из 5-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, при этом каждое кольцо возможно может быть независимо замещено одним или более R_a ;

каждый R_a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₄)алкила, гидроксила, -N(R_b)(R_b'), (C₁-C₄)алкокси, возможно замещенного одним или более R_a , и 3-6-членного циклоалкила, возможно замещенного одним или более R_a ;

каждый R_a независимо представляет собой галоген или (C_1 - C_4)алкил, возможно замещенный одним или более чем одним галогеном, и

каждый R_b и R_b' независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и (C_1 - C_4)алкила, возможно замещенного одним или более чем одним галогеном,

при условии, что:

данное соединение не представляет собой:

6-(3-метоксипиридин-4-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-6-(2-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-6-(2-метил-6-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-(этилсульфонил)фенил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

1-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)бензил)-6-(2-изопропилпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилпиридин-3-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2,6-диметоксифенил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-метоксифенил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилфенил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-метокси-6-метилфенил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

2-метокси-3-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоникотинонитрил;

2-(2-изопропилфенил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-9H-пурин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилпиридин-3-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин (пример 9);

1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-6-(2-метил-6-(метилтио)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-циклопропил-6-метоксифенил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилфенил)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилфенил)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилфенил)-4-метил-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(3-фтор-2-изопропилфенил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилфенил)-3-метил-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2-изопропилфенил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(*trans*-бутил)-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(2-фторпропан-2-ил)-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклобутил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

(S)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

(R)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

- 6-(4-циклопропил-6-этоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(4-циклопропил-6-изопропоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-циклопропил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиримидин-4-карбонитрил;
- 6-циклопропил-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиримидин-4-амин;
- 6-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(4-изопропил-6-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-6-(4-метил-6-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-8-метил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-9H-пурин;
- 1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-6-(4-метил-6-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(4-(2-метоксиэтокси)-6-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(1-изопропил-4-метокси-1H-пиразол-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(4-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 5-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин;
- 6-(4,6-диэтоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[L5-a]пиазин-3-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(1-циклопропил-4-метокси-1H-пиазол-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-((6-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)пиаидин-3-ил)метил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

(R)-6-(4-циклобутил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

(S)-6-(4-циклобутил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

(R)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

(S)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-(2-фторпропан-2-ил)-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-этокси-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-((6-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиаидин-3-ил)метил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

1-(4-((6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин-1-ил)метил)фенил)-5-метил-1H-пиазол-3-карбонитрил;

6-(4-циклопропил-1-этил-1H-пиазол-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-циклопропил-6-(метокси-d3)пиаимидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-циклопропил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин-6-ил)пиаимидин-4-карбонитрил;

6-(4-циклопропокси-6-циклопропилпиаимидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиаимидин;

6-(4-циклобутокси-6-циклопропилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метокси-2-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-(оксетан-3-ил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(*трет*-бутил)-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(*трет*-бутокси)-6-циклопропилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-(2-фторэтокси)пиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-(метил-d3)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

1-(4-(1-циклобутил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

1-(4-(1-циклопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-(2-фторэтил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(2-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(2,4-диметокси-6-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-метокси-6-(1-метилциклопропил)пиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

(S)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

(R)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклобутил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-изопропоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-изопропил-6-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-этоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

N,N,6-триметил-5-(1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиримидин-4-амин;

1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-6-(4-метил-6-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(2-метоксиэтокси)-6-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

3-(1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиколинонитрил;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-циклопропил-N-метил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиримидин-4-амин;

1-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-6-(4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(бензилокси)-6-циклопропилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(бензилокси)-6-циклопропилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метокси-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

2-(2-(4-((6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-1-ил)-N,N-диметилацетамид;

6-циклопропил-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пиримидин-4-амин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-(дифторметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-(азетидин-1-ил)-6-циклопропилпиримидин-5-ил)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин; и

5-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин,

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-3-(метилсульфонил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-3-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-3-((4-метоксибензил)тио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

(S)-1-(1-(4-(5-бром-1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-метокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-7-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин;

2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-8-(метоксиметил)-9H-пурин;

2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-9-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-9H-пурин;

3-циклобутокси-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)бензил)-3-метокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-8-этил-9-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-9H-пурин;

(S)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-(2-фторэтил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-3-метокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

3-(азетидин-1-ил)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

1-(4-(5-бром-1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-метокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-(2-фторэтил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-3-метокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

(S)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-3-метокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

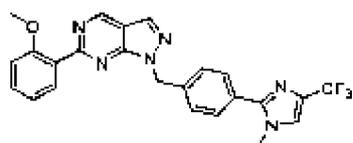
(S)-6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этил)-3-метокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

6-(4-циклопропил-6-этоксипиримидин-5-ил)-3-этокси-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин;

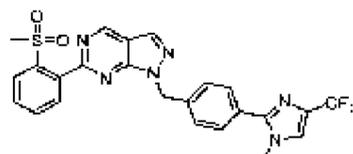
- 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-этокси-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)-3-фторбензил)-3-метокси-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-этил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-3-метокси-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-8-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 8-циклопропил-2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 8-циклобутил-2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-8-этил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-8-метил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 5-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин;
- 2-(4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-9Н-пурин;
- 2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-9Н-пурин; или
- 2-(2-изопропилфенил)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-9Н-пурин;

и данное соединение не выбрано из:

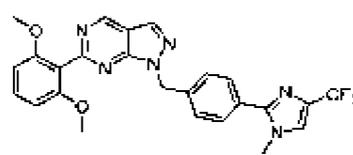
2



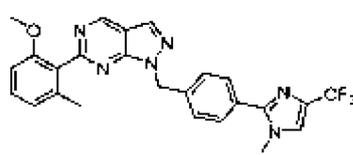
3



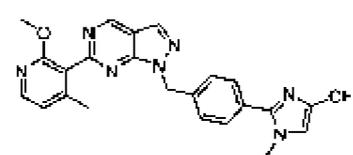
4



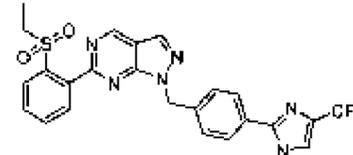
5



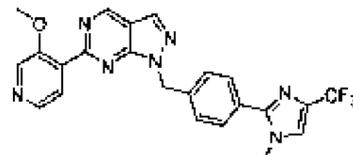
6



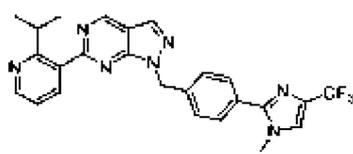
7



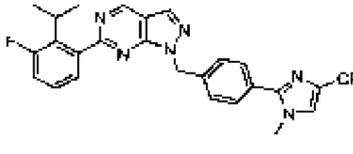
8



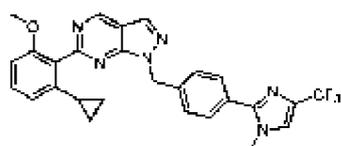
9



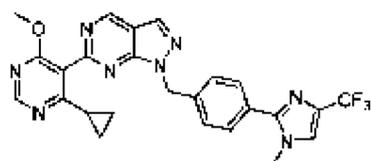
10



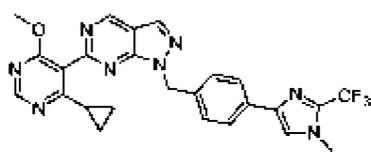
11



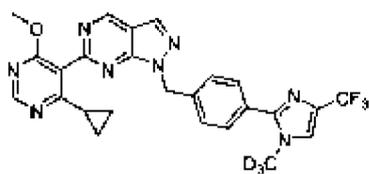
12



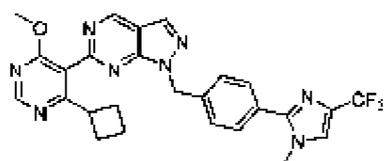
13



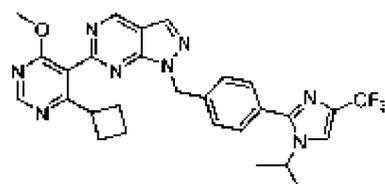
14



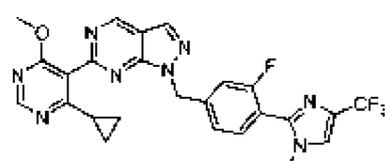
15



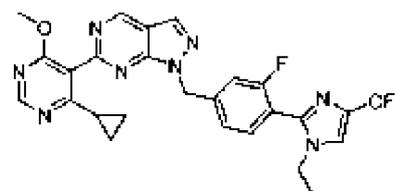
16



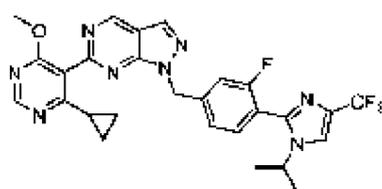
17



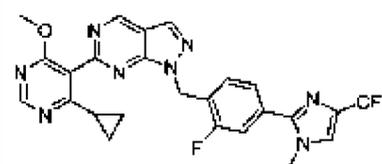
18



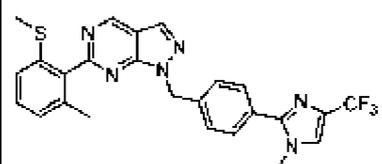
19



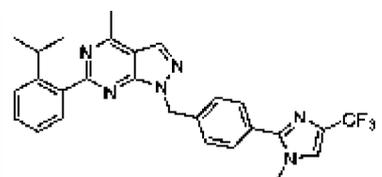
20



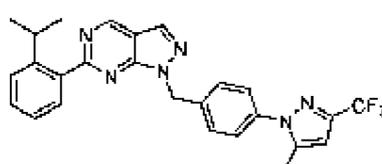
21



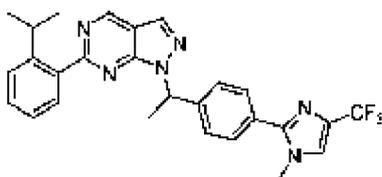
22



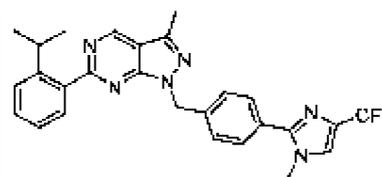
23



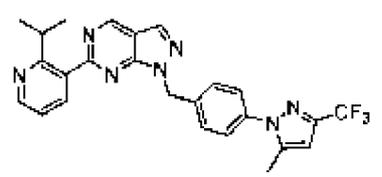
24



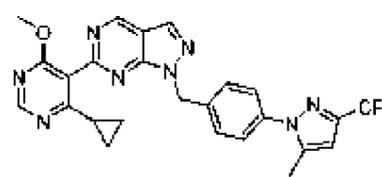
25



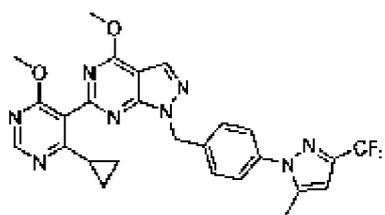
26



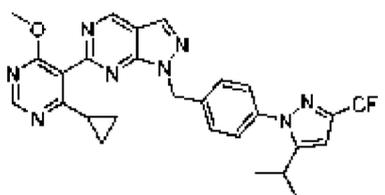
27



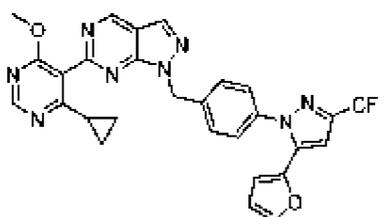
28



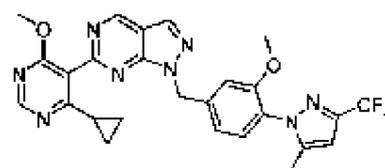
29



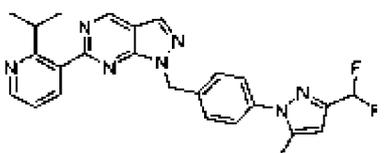
30



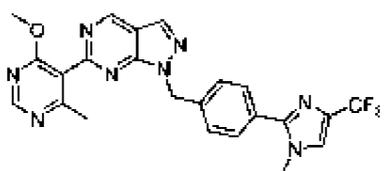
31



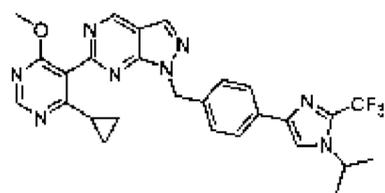
32



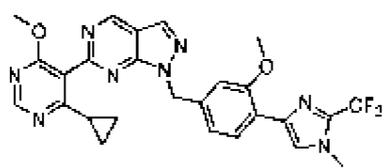
33



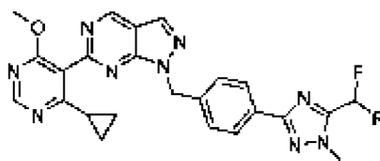
34



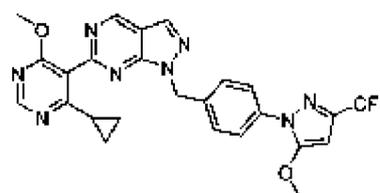
35



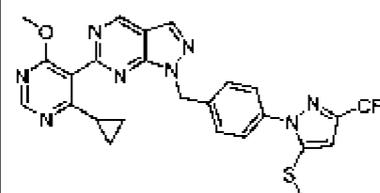
36



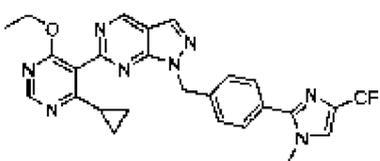
37



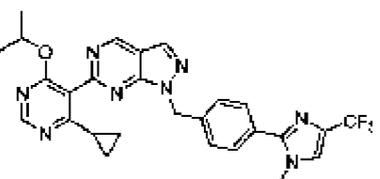
38



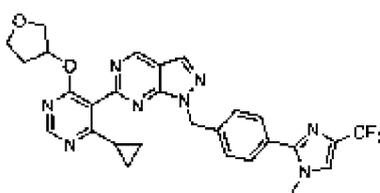
39



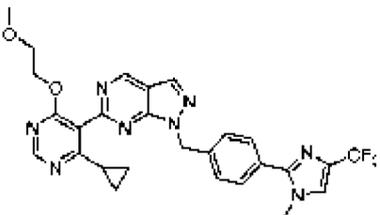
40



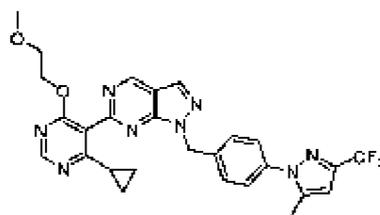
41



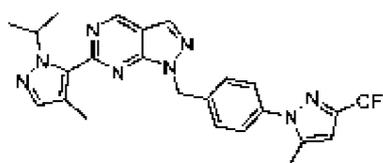
42



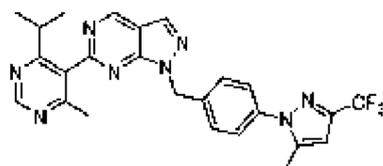
43



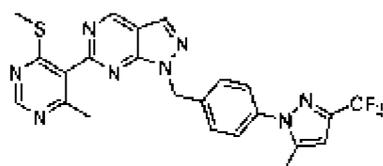
44



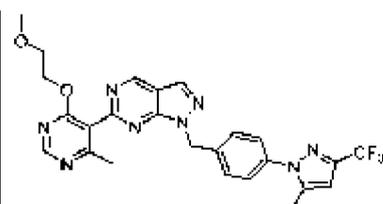
45



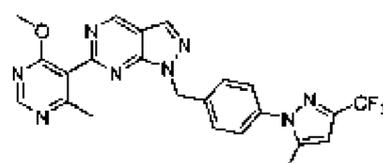
46



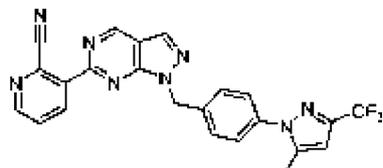
47



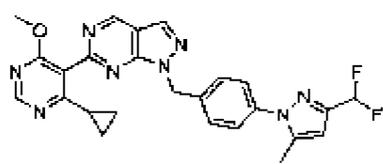
48



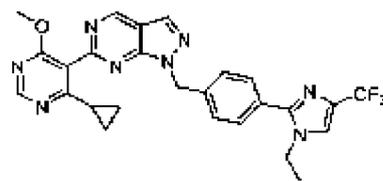
49

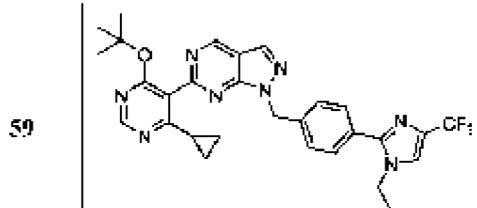
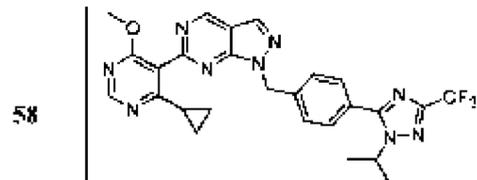
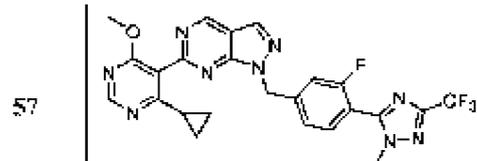
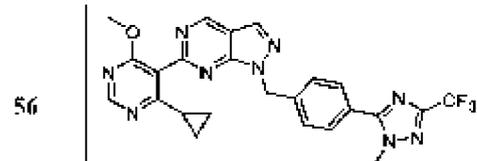
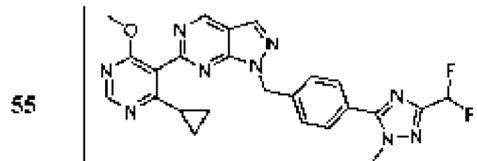
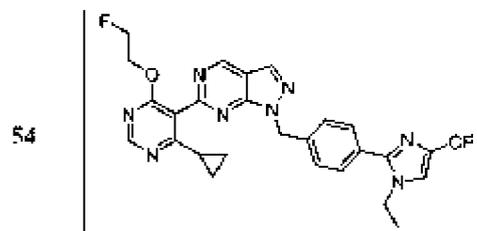
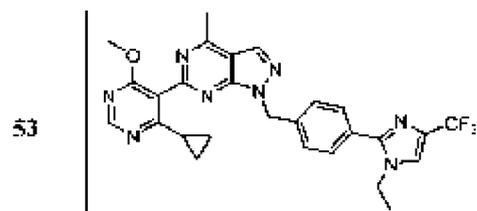
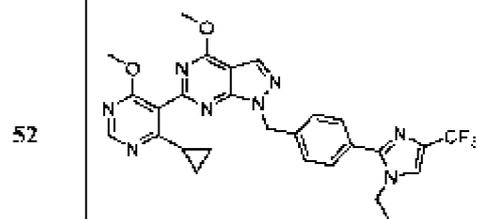


50

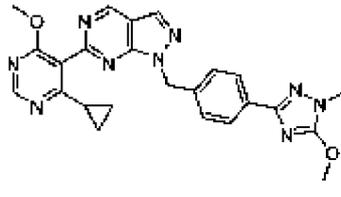


51

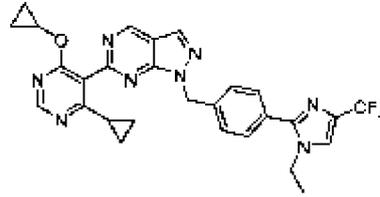




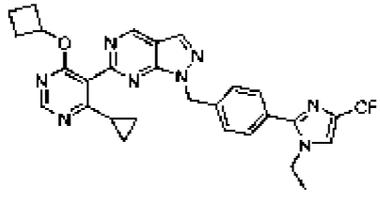
60



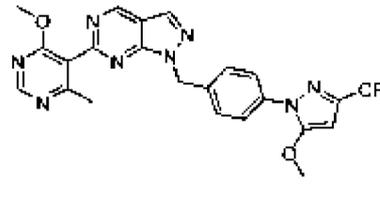
63



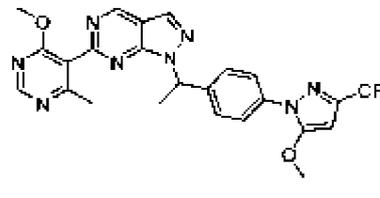
64



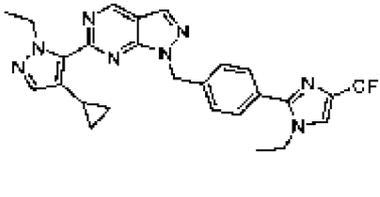
65



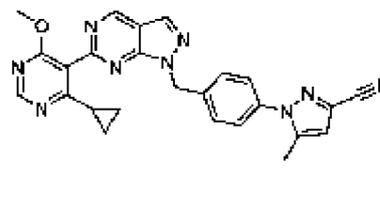
66



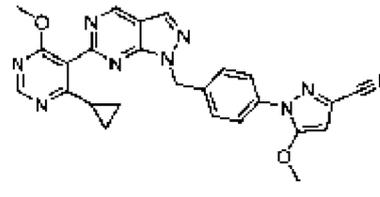
68



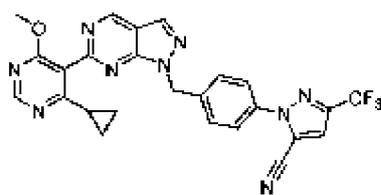
69



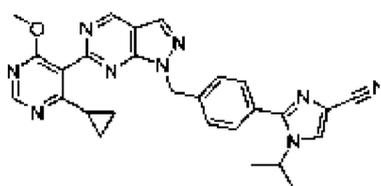
70



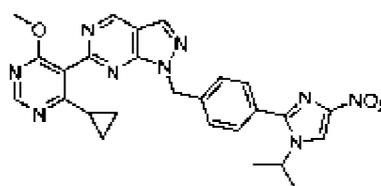
71



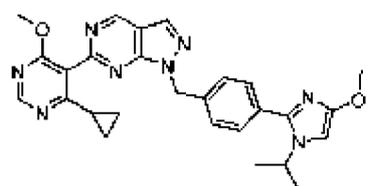
72



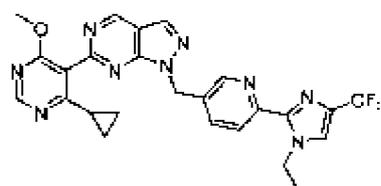
73



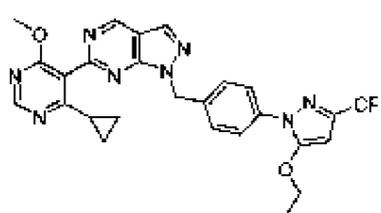
74



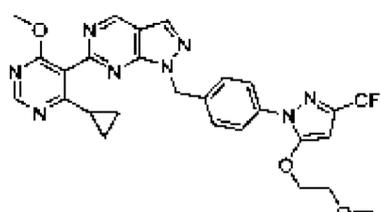
75



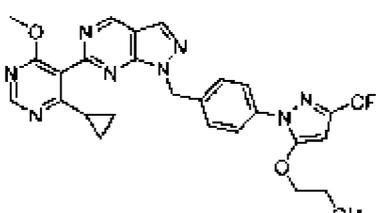
76



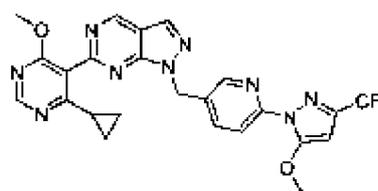
77



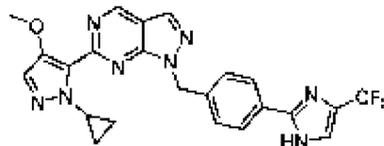
78



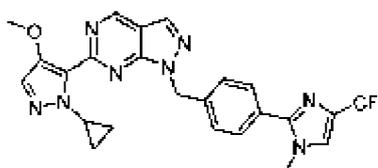
79



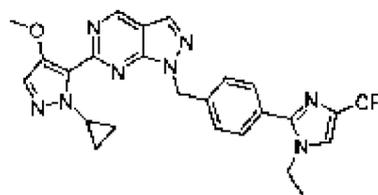
80



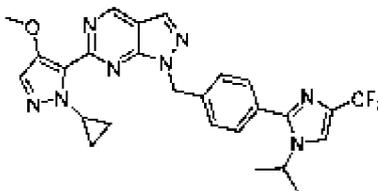
81



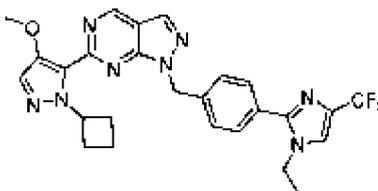
82



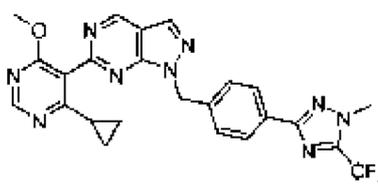
83



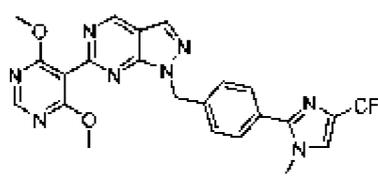
84

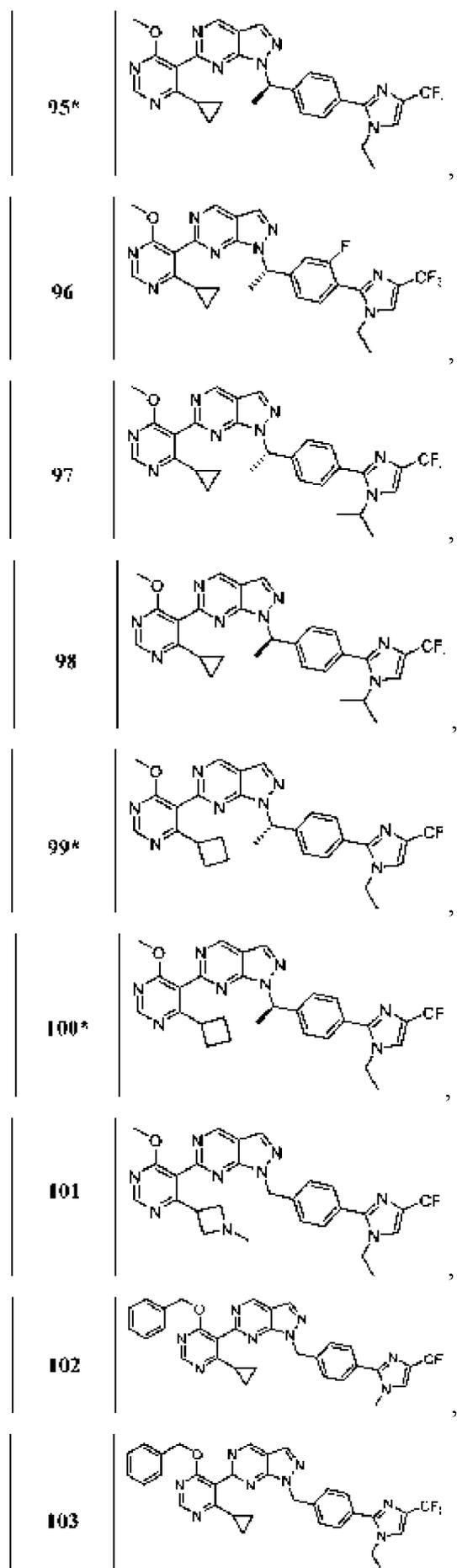


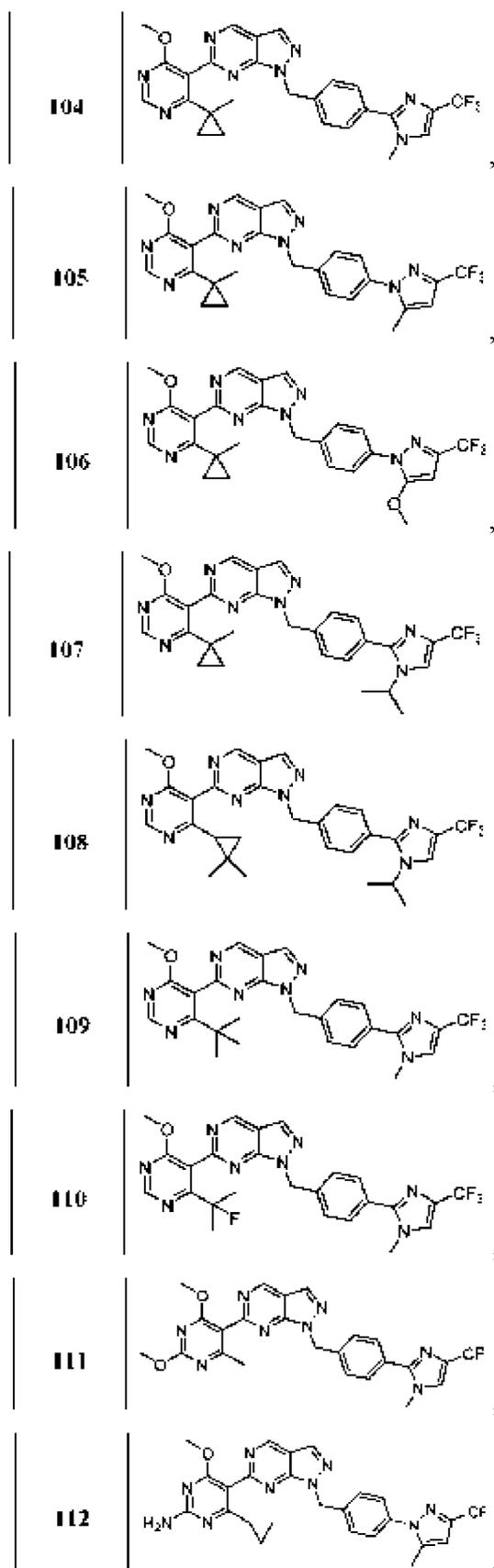
85

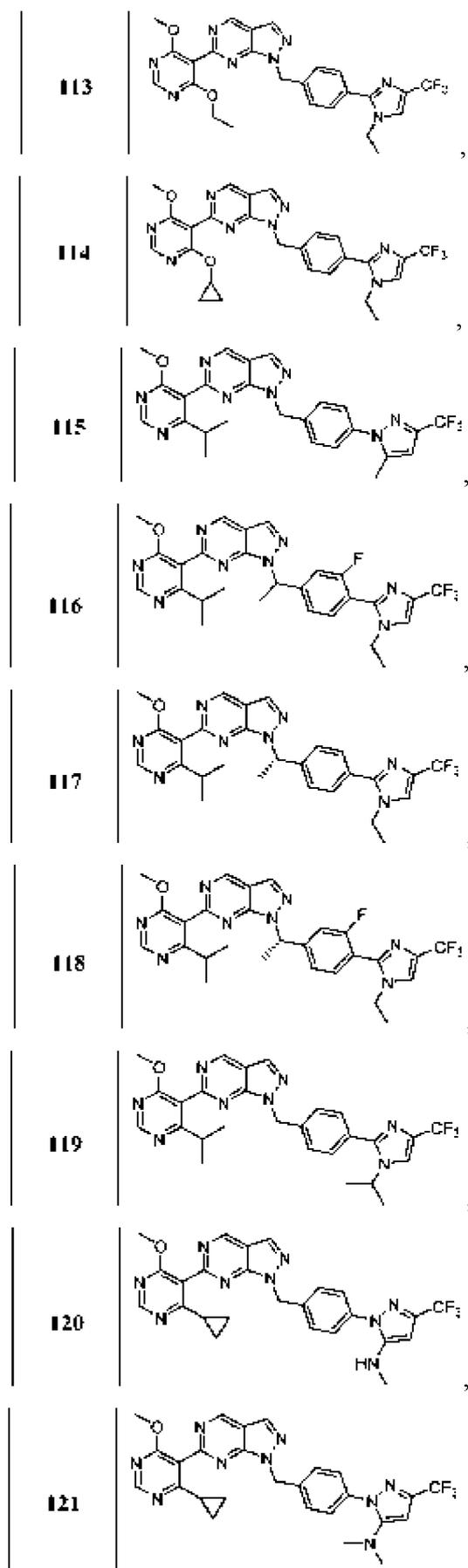


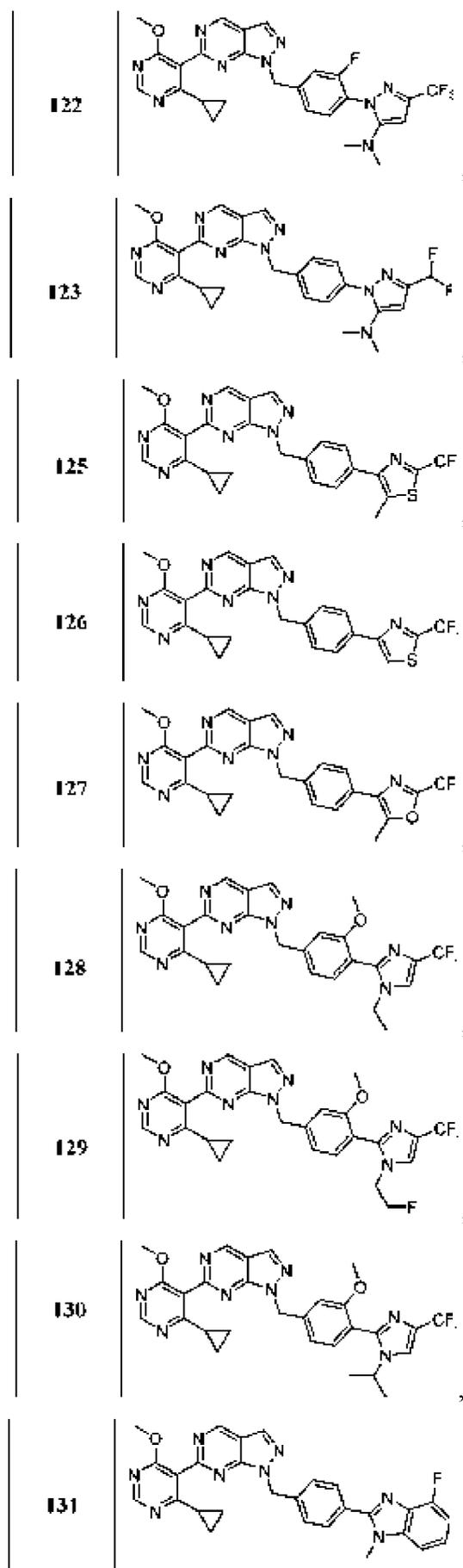
86

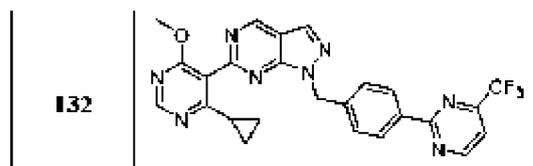




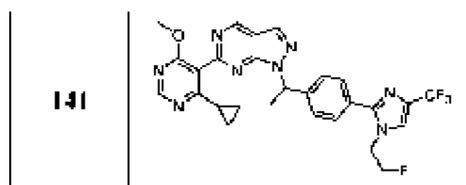
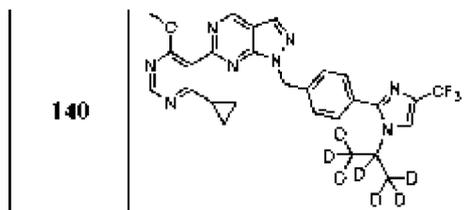
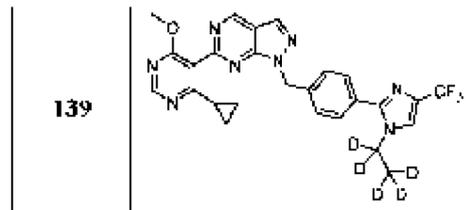
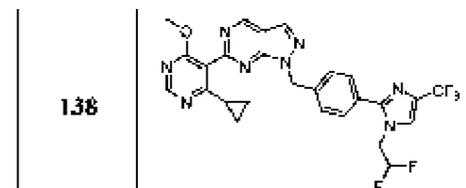
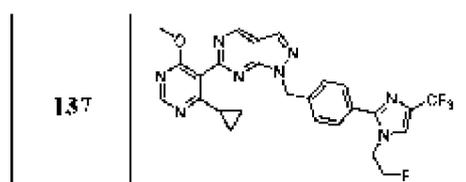
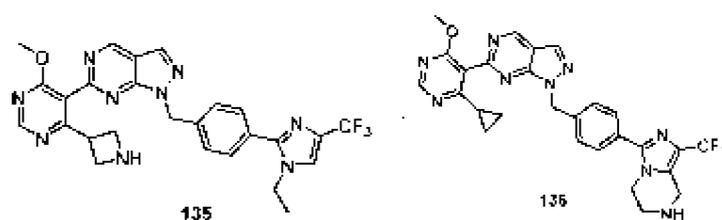
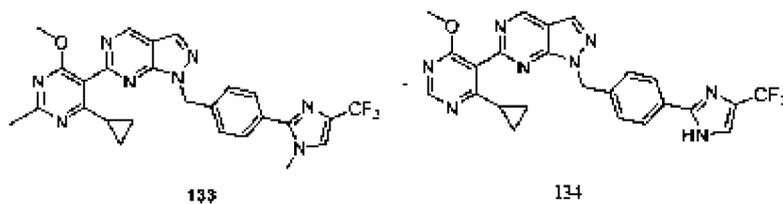








знак *, показанный выше, в каждом случае относится к энантимеру и рацемату;



142



143



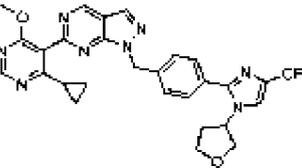
144



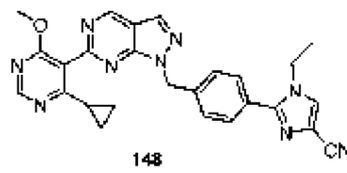
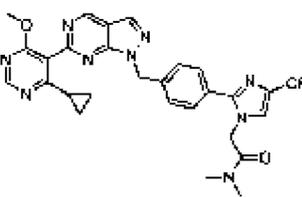
145



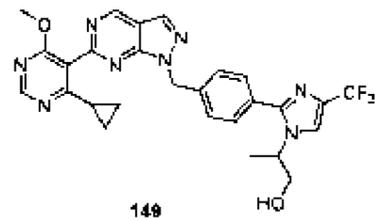
146



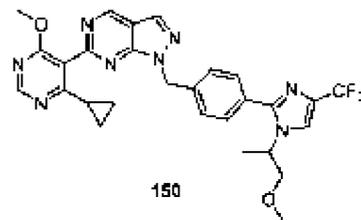
147



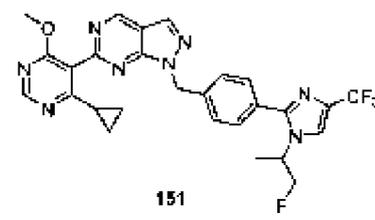
148



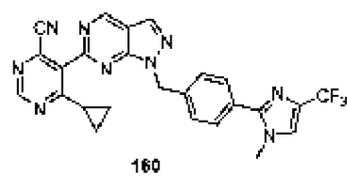
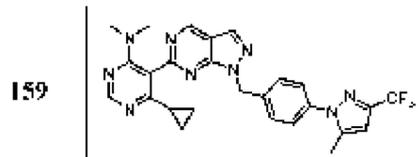
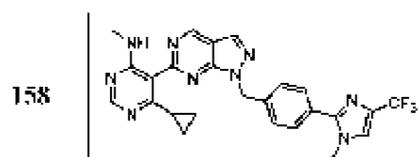
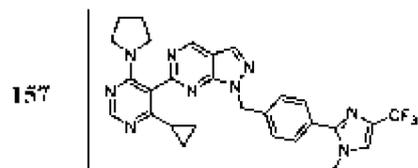
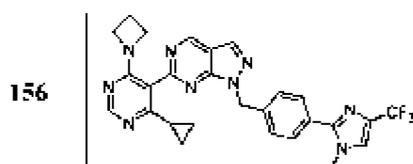
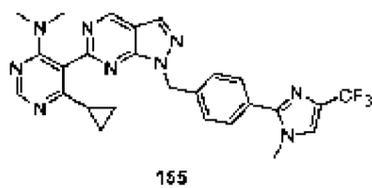
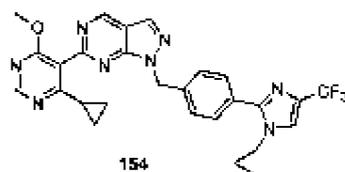
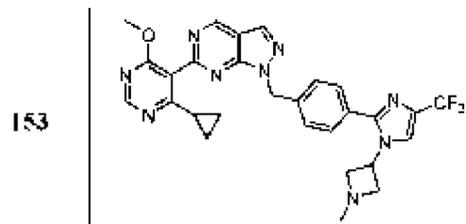
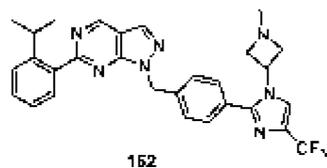
149

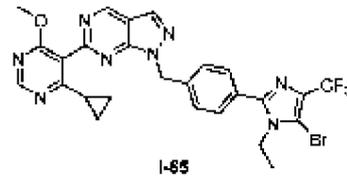
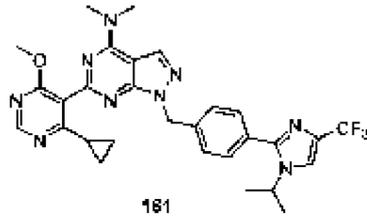


150

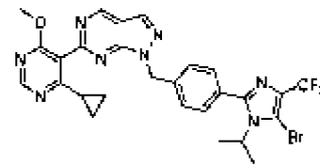


151





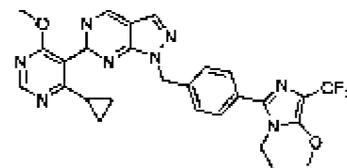
162



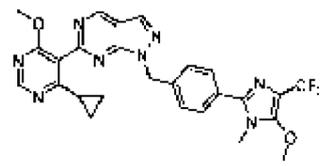
163



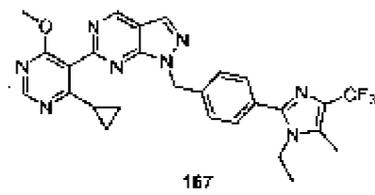
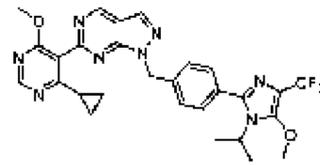
164

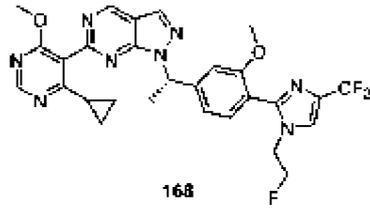


165

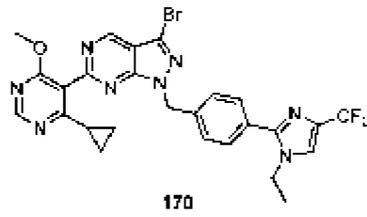
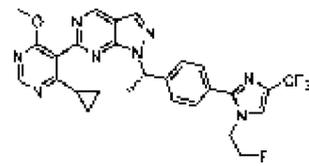


166

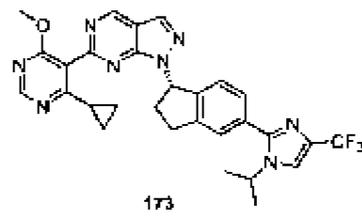
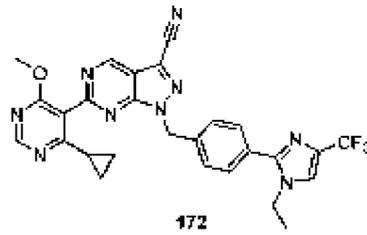
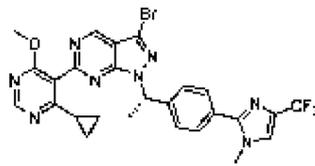




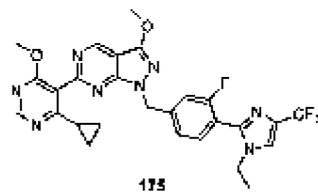
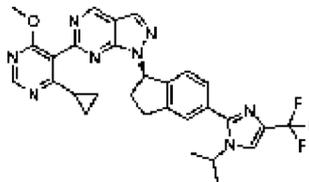
169



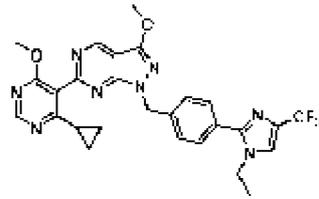
171



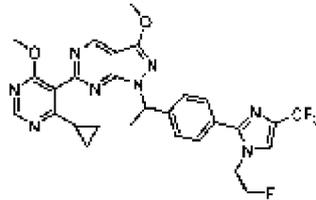
174



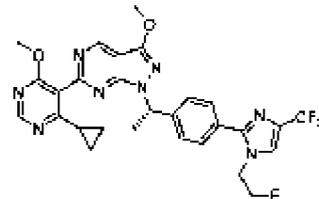
176



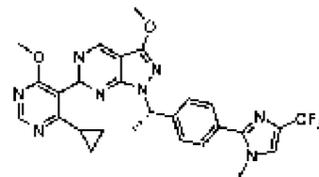
177



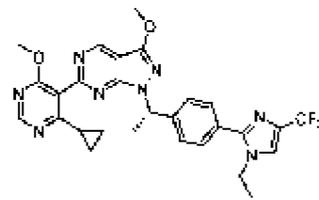
178



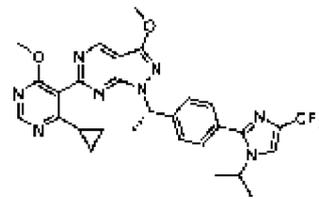
179



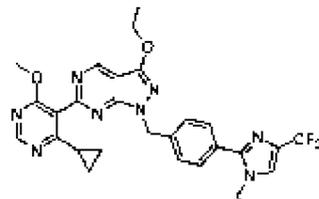
180



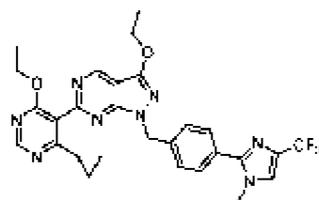
181



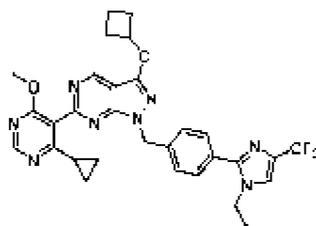
182



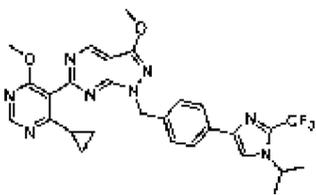
183



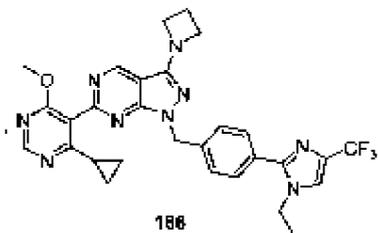
184



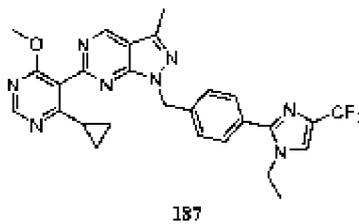
185



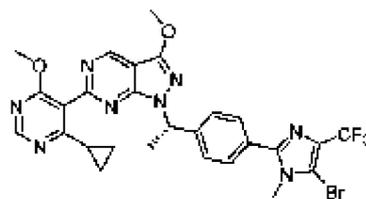
186



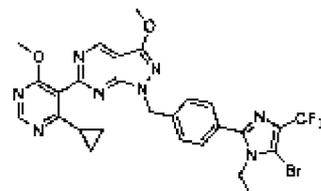
187



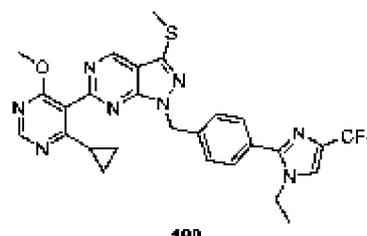
188



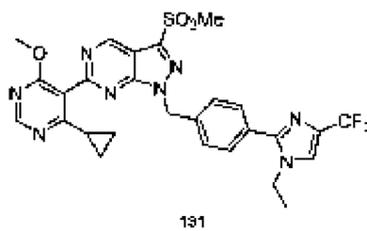
189



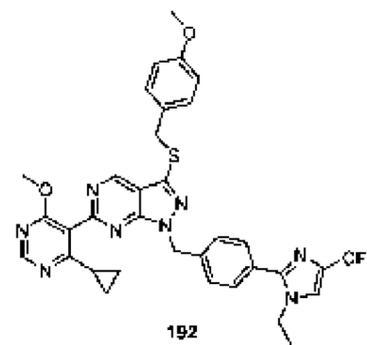
190

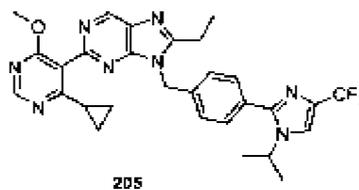
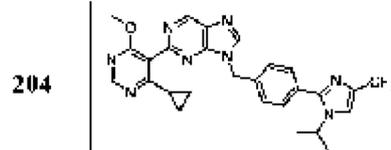
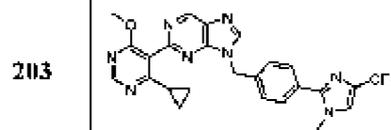
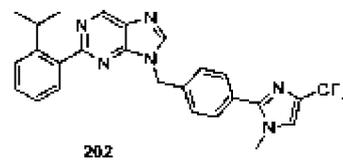
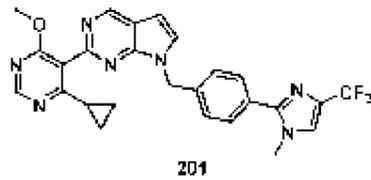
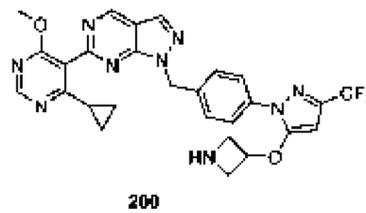
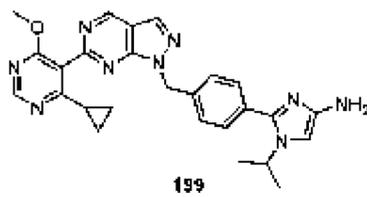
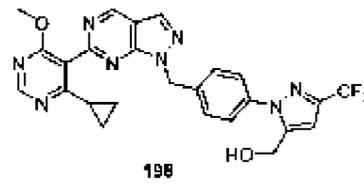
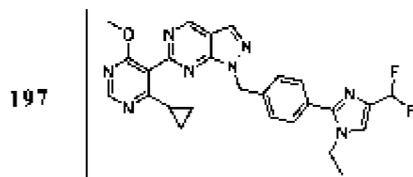
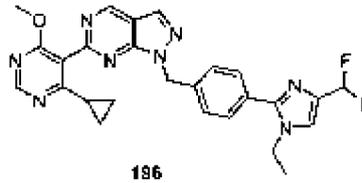
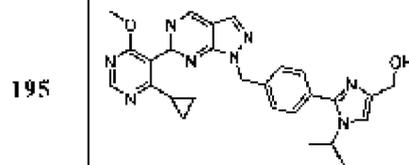
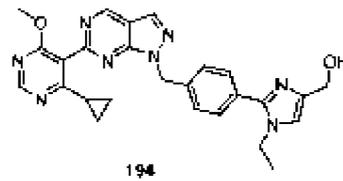
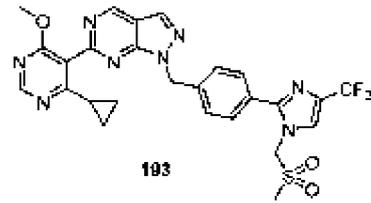


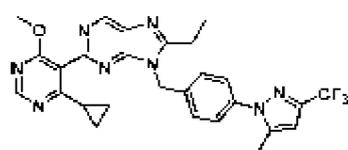
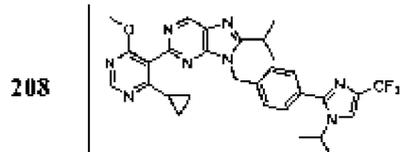
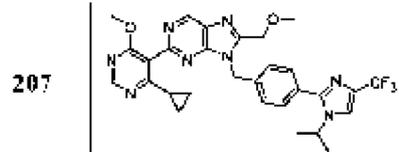
191



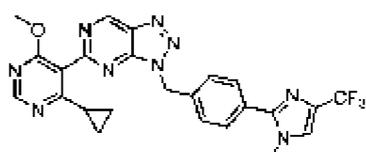
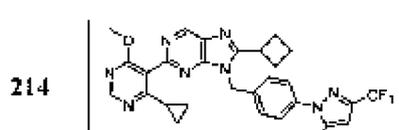
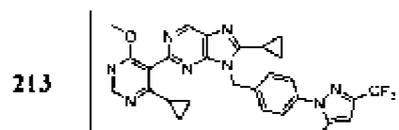
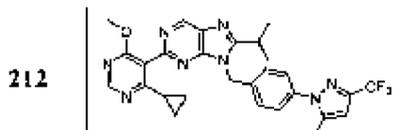
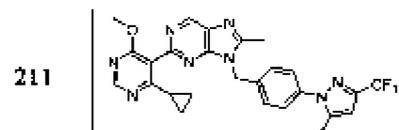
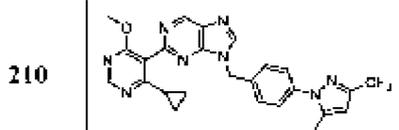
192



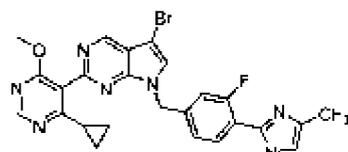




209

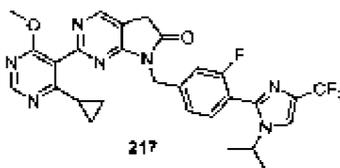


215

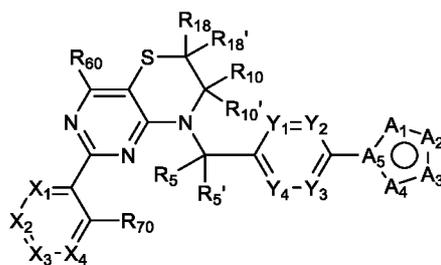


216

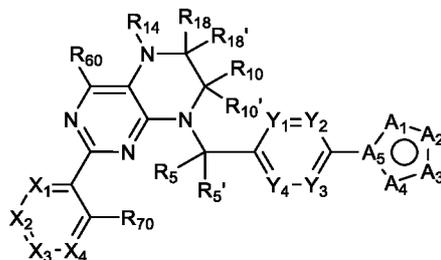
ИЛИ



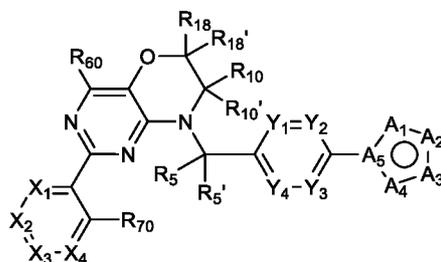
3. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (IIa), формулы (IIb) и формулы (IIc):



(IIa),



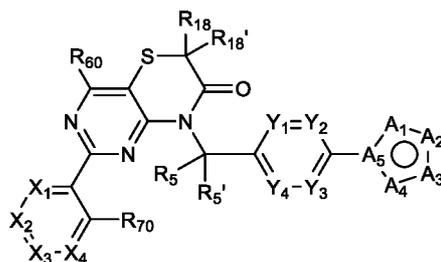
(IIb),



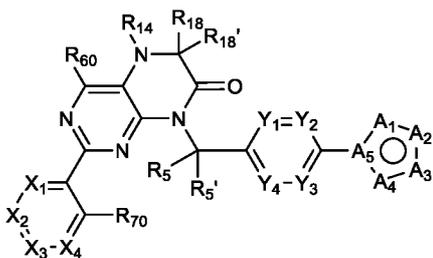
(IIc),

или его фармацевтически приемлемая соль.

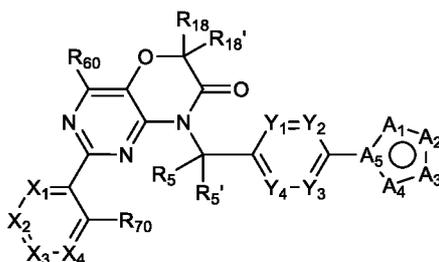
4. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (IIIa), формулы (IIIb) и формулы (IIIc):



(IIIa),



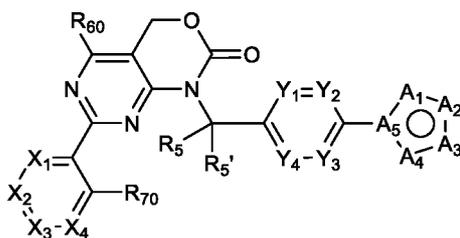
(IIIb),



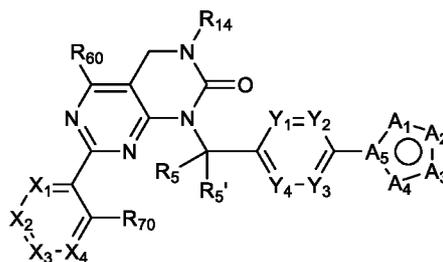
(IIIc),

или его фармацевтически приемлемая соль.

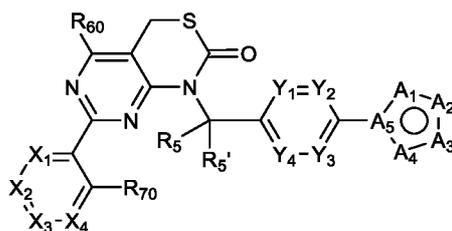
5. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (IVa), формулы (IVb) и формулы (IVc):



(IVa),



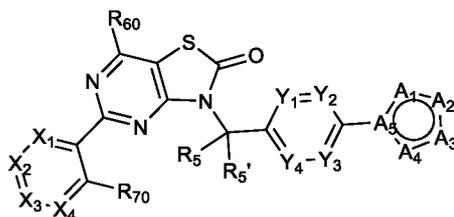
(IVb),



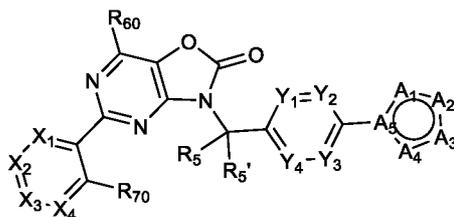
(IVc),

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (Va) и формулы (Vb):



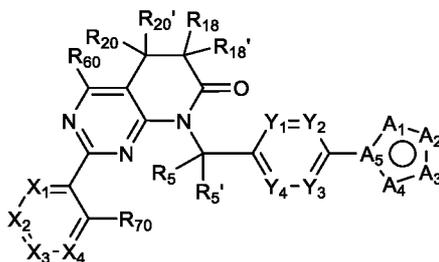
(Va),



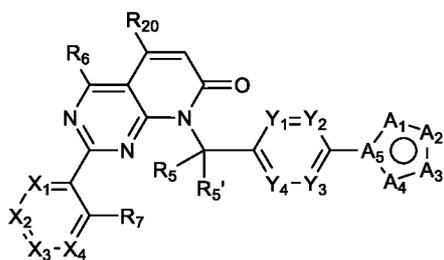
(Vb),

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (VIa) и формулы (VIb):



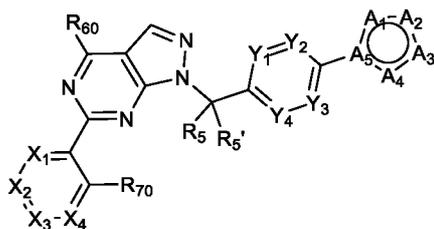
(VIa),



(VIb)

или его фармацевтически приемлемая соль.

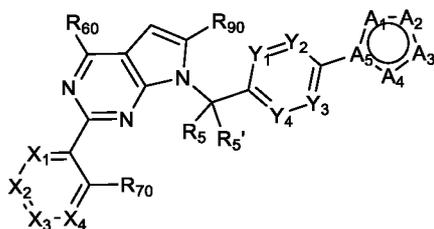
8. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (VII),



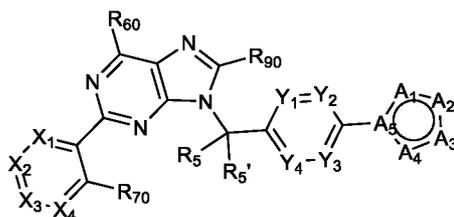
(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль.

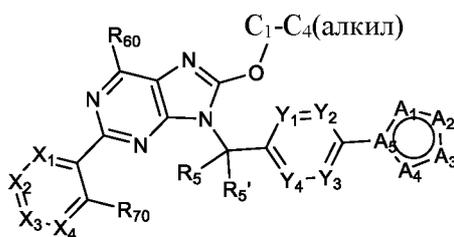
9. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (VIIIa), формулы (VIIIb) и формулы (VIIIc):



(VIIIa),



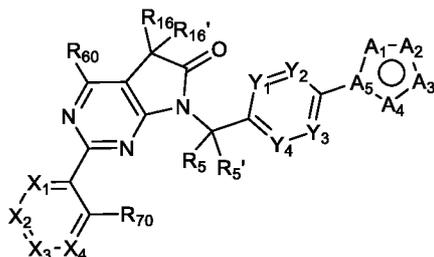
(VIIIb),



(VIIIc),

или его фармацевтически приемлемая соль.

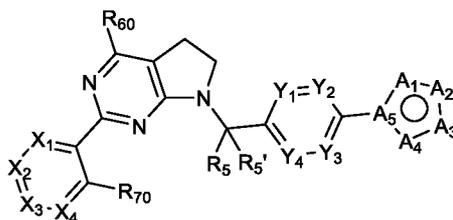
10. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (IX),



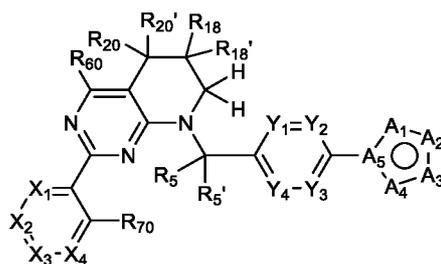
(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (Xa) и формулы (Xb):



(Xa),



(Xb),

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из п.п. 1-11, где каждый Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 представляет собой СН.

13. Соединение по любому из п.п. 1-12, где каждый R_5 и $R_{5'}$ представляет собой атом водорода.

14. Соединение по любому из п.п. 1-13, где R_{70} представляет собой изопропил и циклопропил.

15. Соединение по любому из п.п. 1-14, где R_{60} выбран из группы, состоящей из атома водорода, метила, метокси и галогена.

16. Соединение по любому из п.п. 1-15, где A_1 представляет собой NR_1 , при этом R_1 представляет собой связь.

17. Соединение по любому из п.п. 1-16, где A_2 представляет собой CR_2 , и R_2 представляет собой метил, возможно замещенный одним или более чем одним F.

18. Соединение по любому из п.п. 1-17, где A_3 представляет собой СН.

19. Соединение по любому из п.п. 1-18, где A_4 представляет собой NR_1 .

20. Соединение по п. 19, где R_1 представляет собой метил.

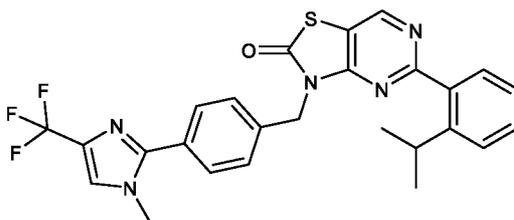
21. Соединение по п. 19, где A_5 представляет собой С.

22. Соединение по любому из п.п. 1-17, где A_3 представляет собой NR_1 , при этом R_1 представляет собой связь.

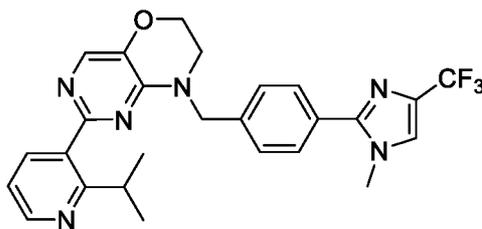
23. Соединение по п. 22, где A_4 представляет собой CR_2 .

24. Соединение по п. 23, где R_2 представляет собой метил.

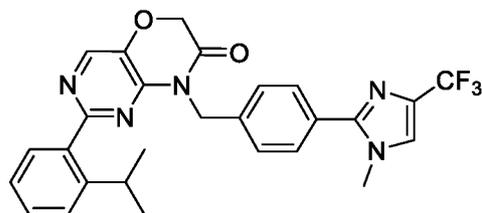
25. Соединение по п. 24, где A_5 представляет собой N.
26. Соединение по любому из п.п. 1-16, где A_5 представляет собой N.
27. Соединение по любому из п.п. 1-16, где A_5 представляет собой C.
28. Соединение по любому из п.п. 1-17, где A_3 представляет собой NR_1 , при этом R_1 представляет собой связь.
29. Соединение по п. 28, где A_4 представляет собой NR_1 .
30. Соединение по п. 29, где R_1 представляет собой метил.
31. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:



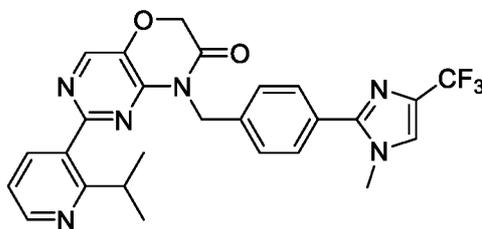
I-1,



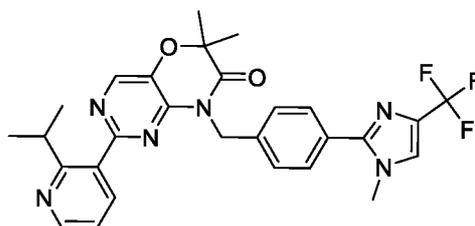
I-2,



I-3,

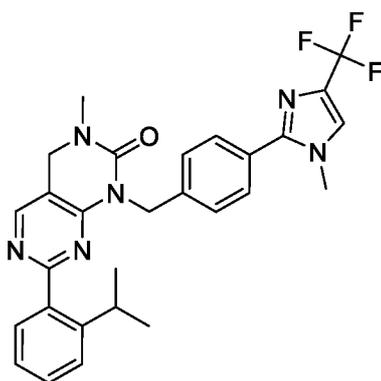


I-4,

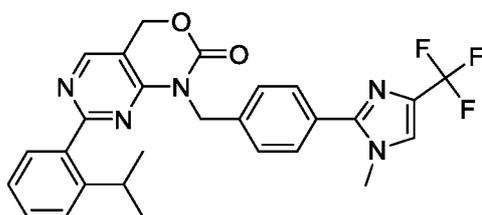


45

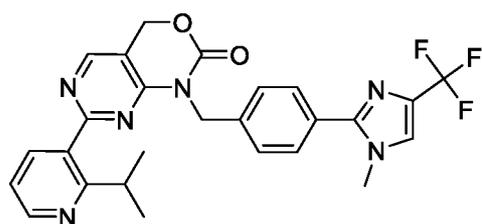
I-5,



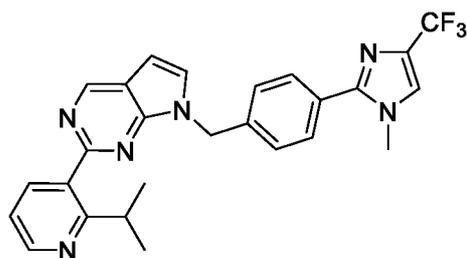
I-6,



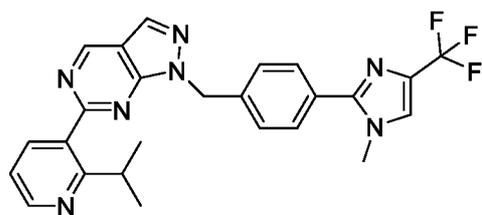
I-7,



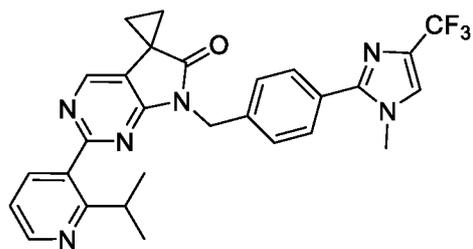
I-8,



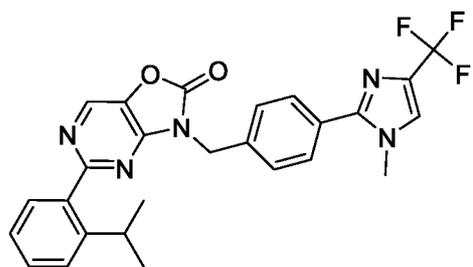
I-9,



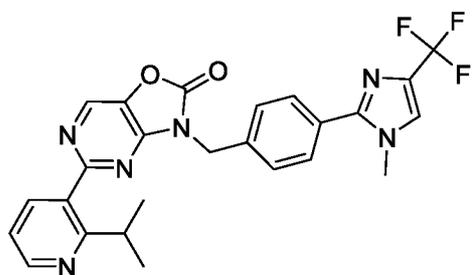
I-10,



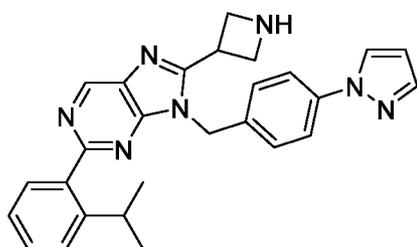
I-11,



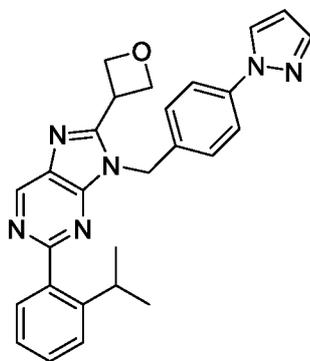
I-12,



I-13,

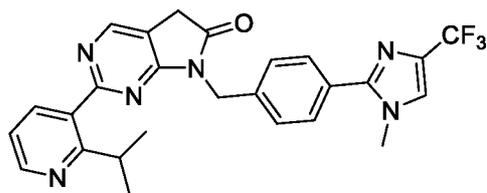


I-14,

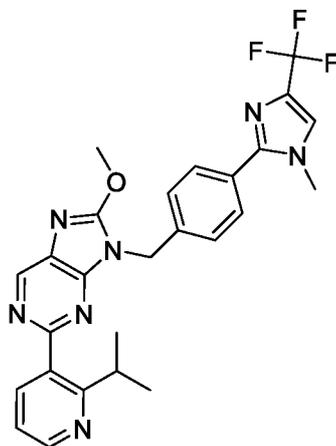


I-15,

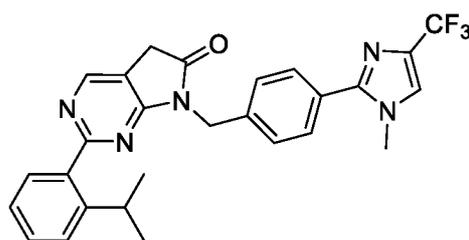
47



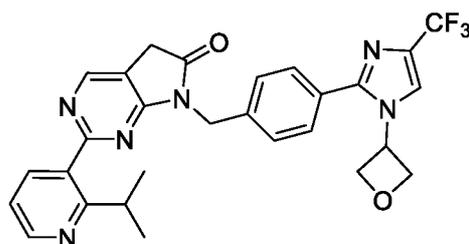
I-16,



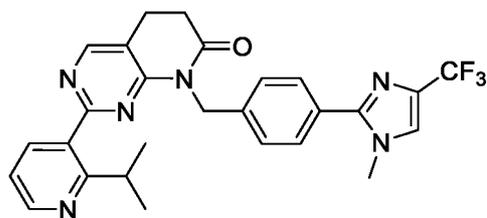
I-17,



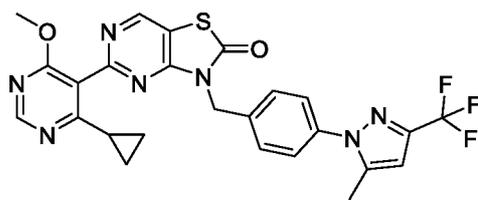
I-18,



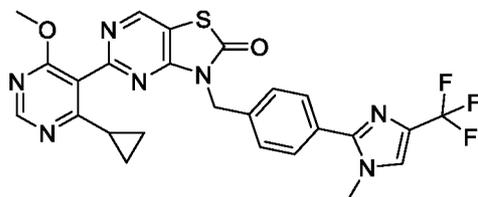
I-19,



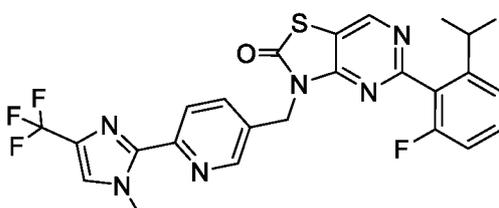
I-20,



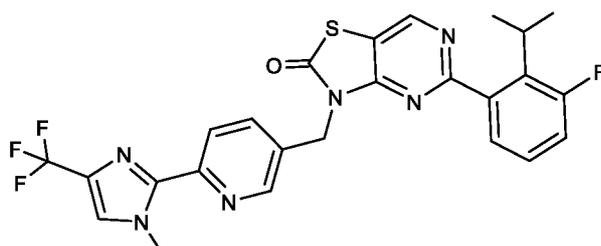
I-21,



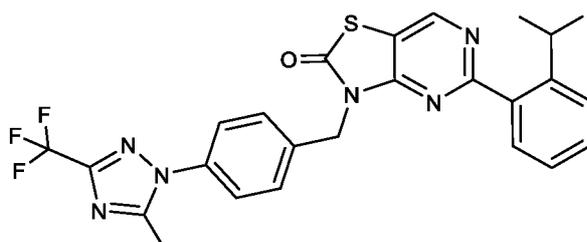
I-22,



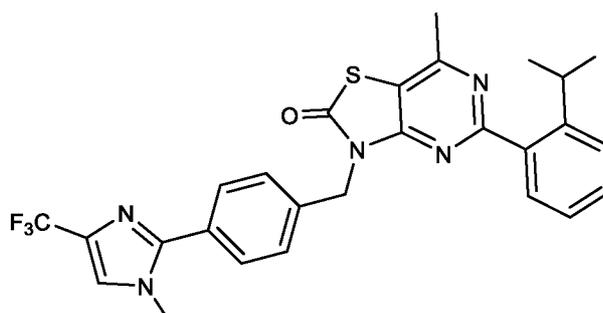
I-23,



I-24,

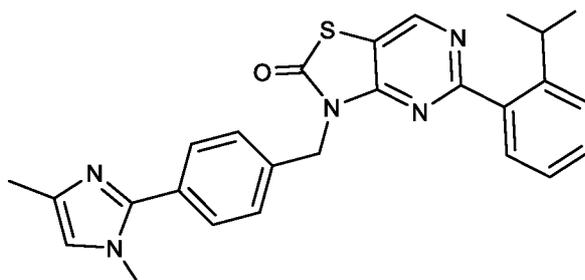


I-25,

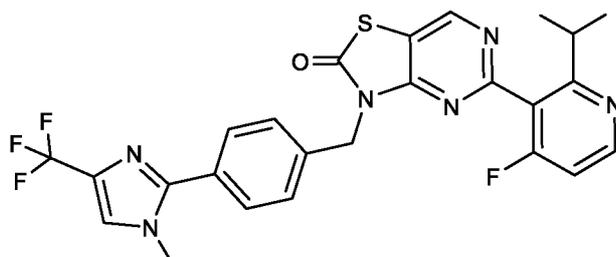


I-26,

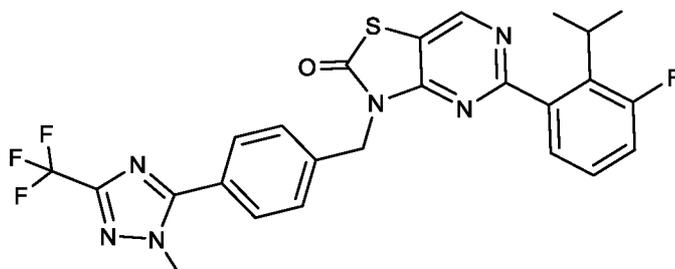
49



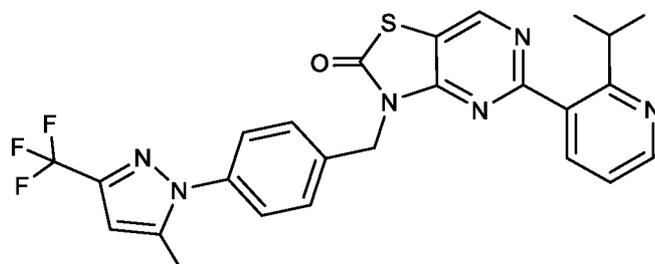
I-27,



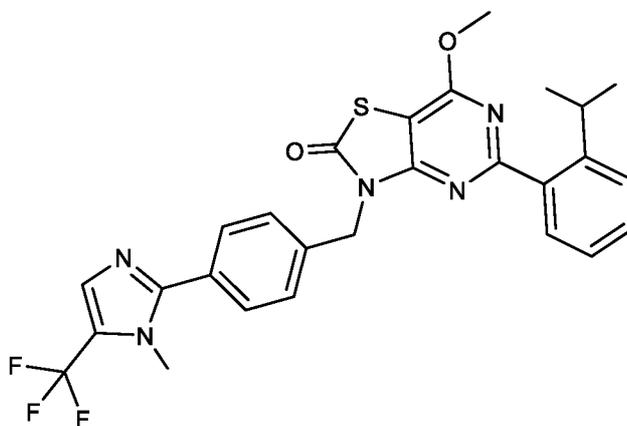
I-28,



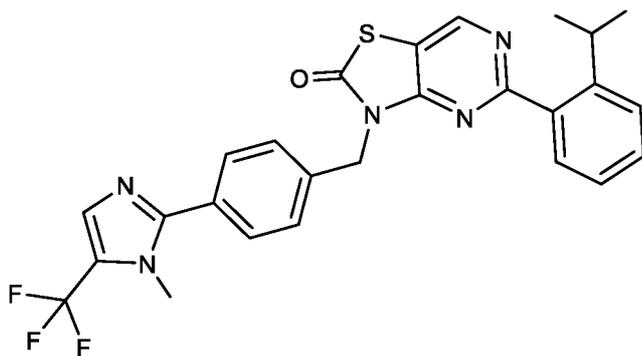
I-29,



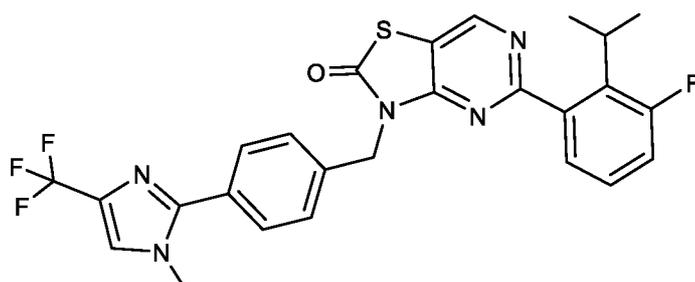
I-30,



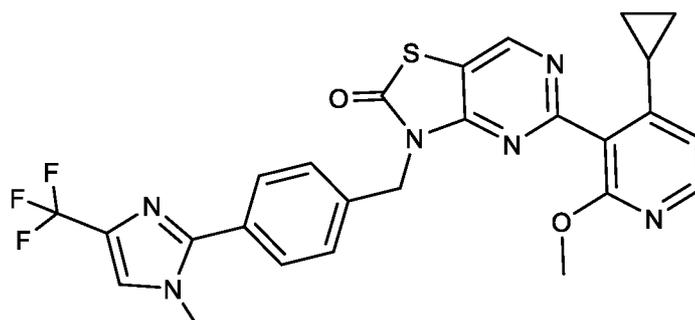
I-31,



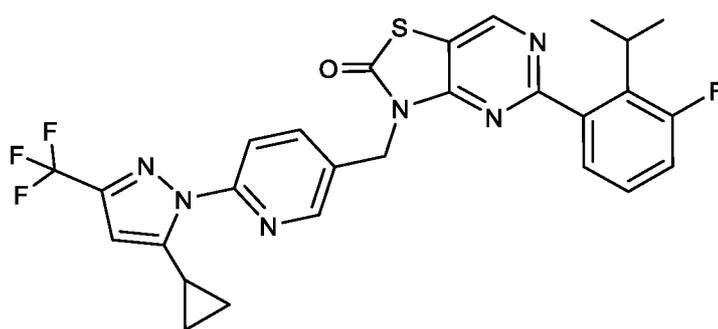
I-32,



I-33,

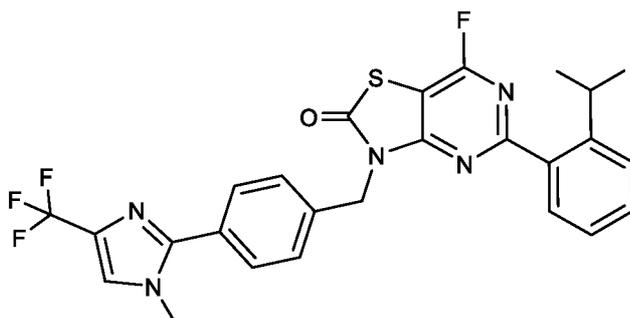


I-34,

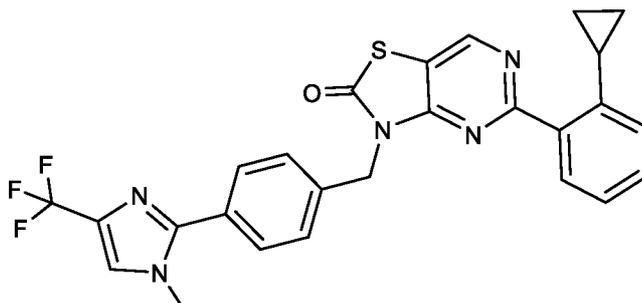


I-35,

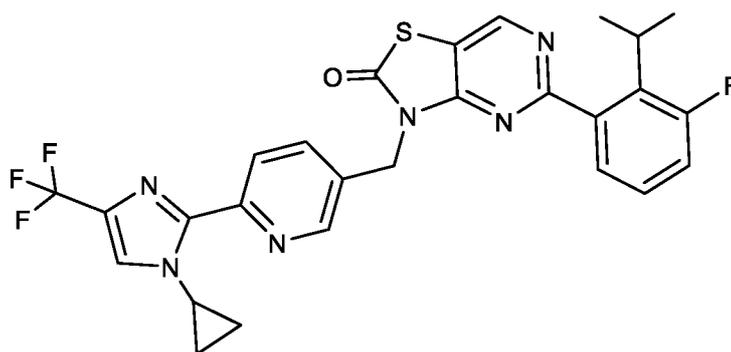
51



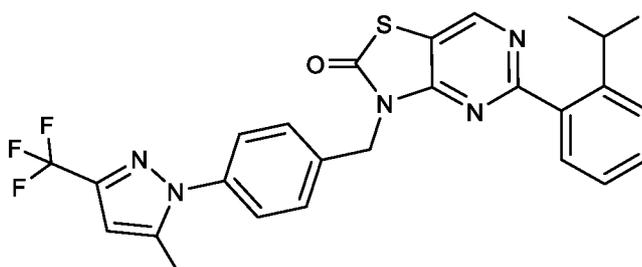
I-36,



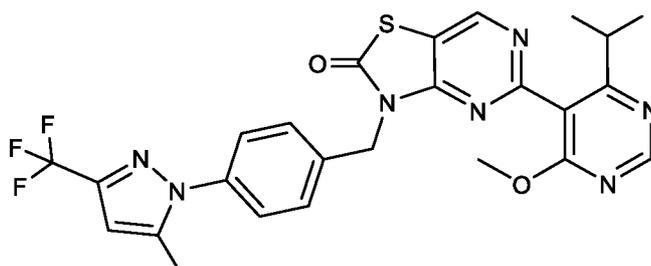
I-37,



I-38,

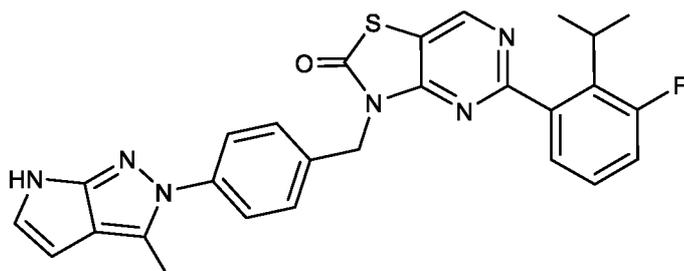


I-39,

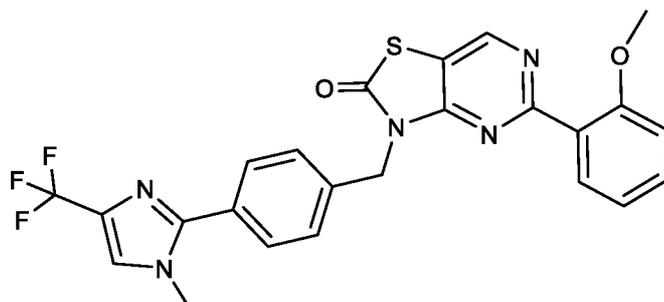


I-40,

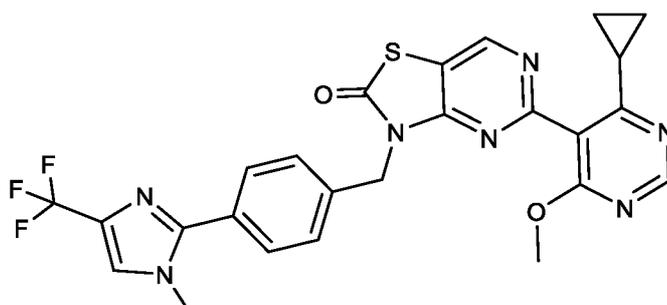
52



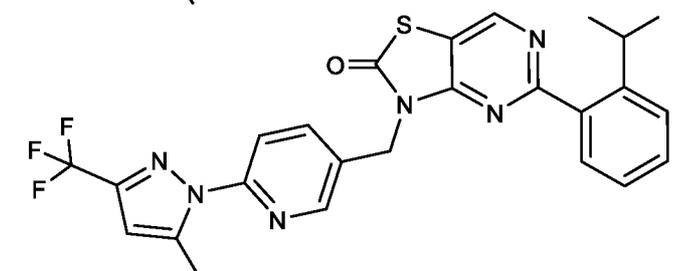
I-41,



I-42,

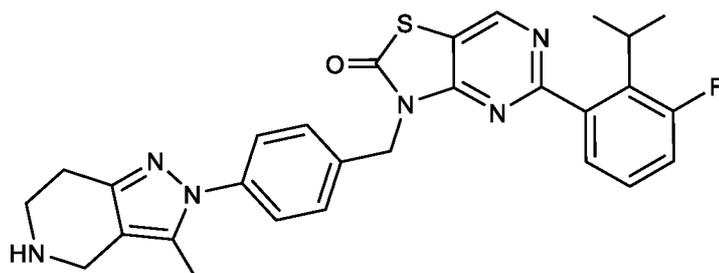


I-43,

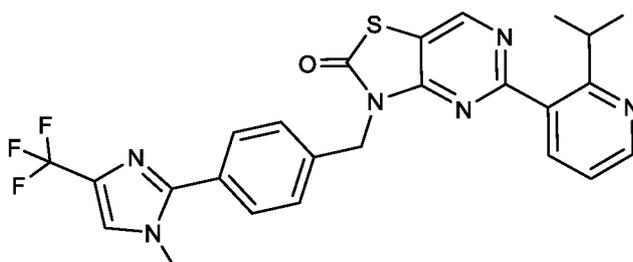


I-44,

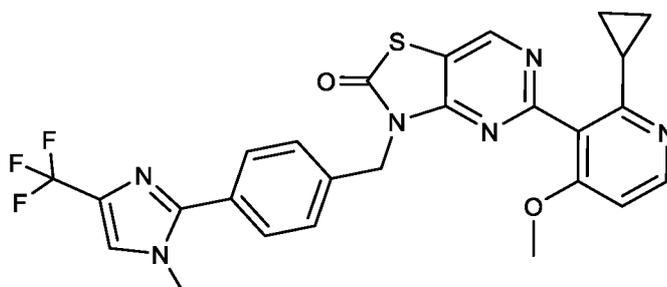
53



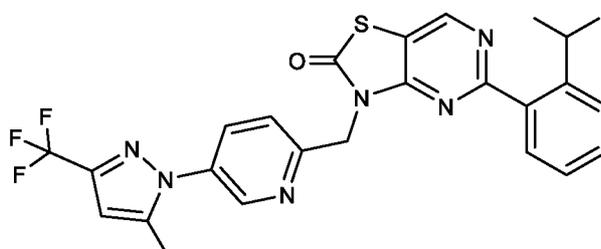
I-45,



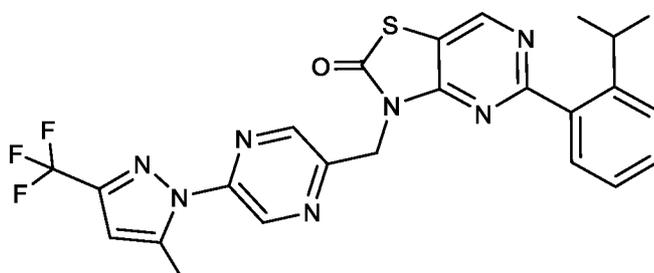
I-46,



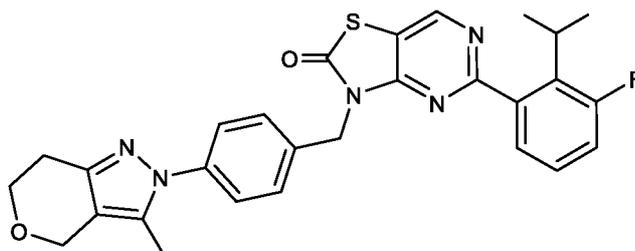
I-47,



I-48,



I-49,



I-50,

или его фармацевтически приемлемые соли.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-31 и фармацевтически приемлемый носитель.

33. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с повреждением ДНК, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-31.

34. Способ лечения рака, плохо поддающегося лечению ингибиторами поли(аденозиндифосфат(АДФ)-рибоза)-полимеразы («PARP») или устойчивого к ним, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-31.

35. Способ по п. 34, где рак представляет собой рак, дефицитный по гену 1 рака молочной железы (BRCA1), по гену 2 рака молочной железы (BRCA2) или по BRCA1 и BRCA2, устойчивый к ингибиторам PARP или плохо поддающийся лечению ими.

36. Применение соединения по любому из п.п. 1-31 в изготовлении лекарственного средства для ингибирования или снижения активности репарации ДНК, модулируемой убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1).

Фиг. 1

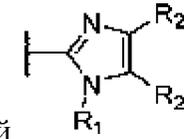
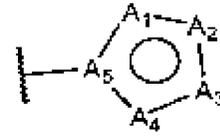
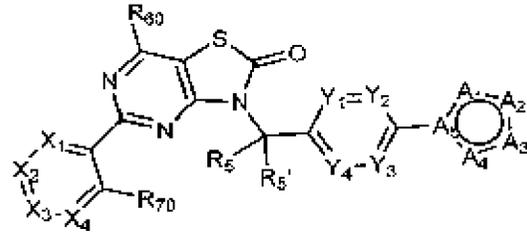
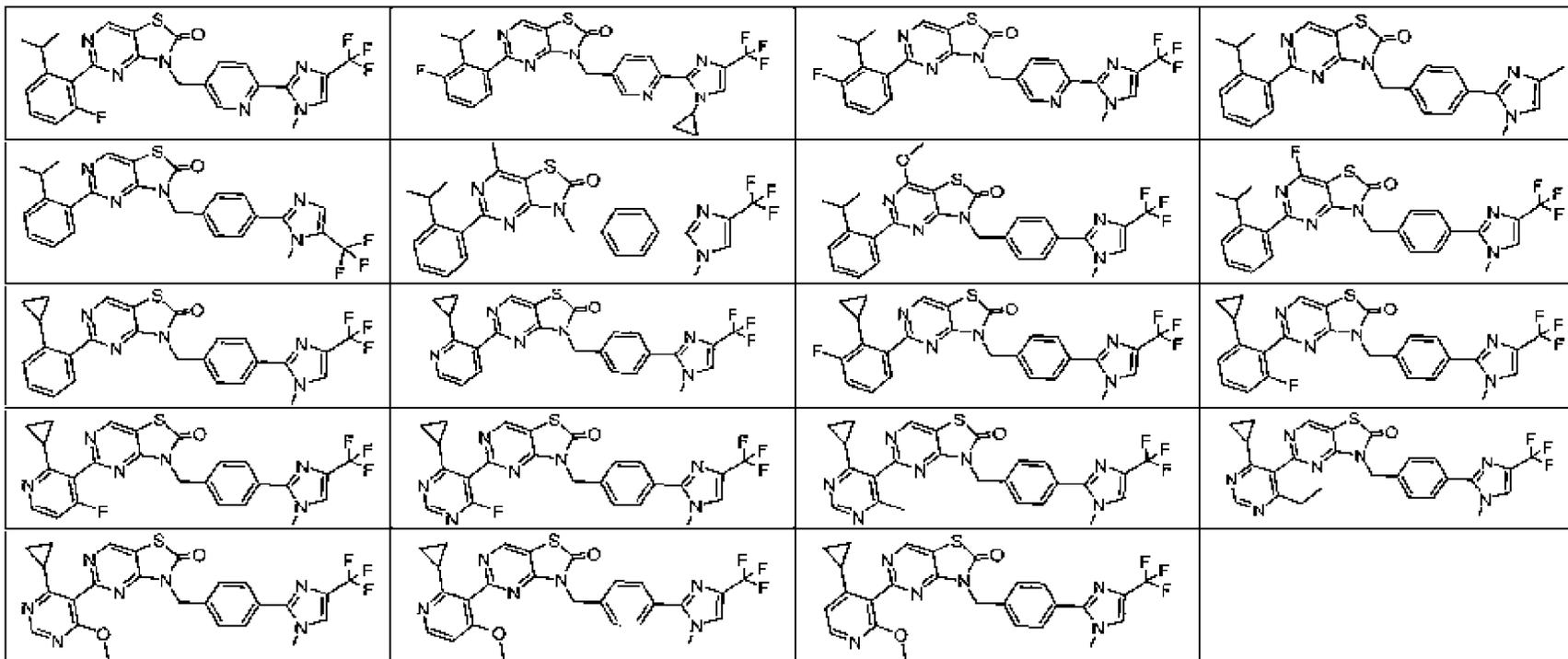


Таблица типичных соединений формулы Va, где группировка

представляет собой

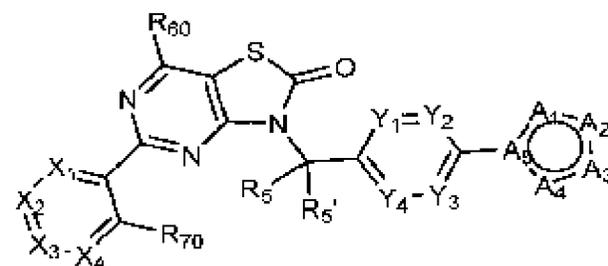
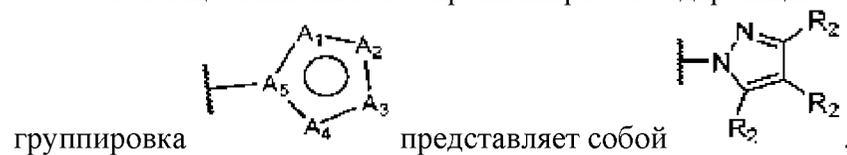


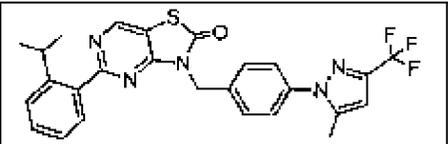
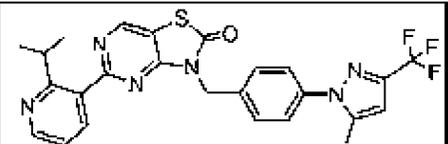
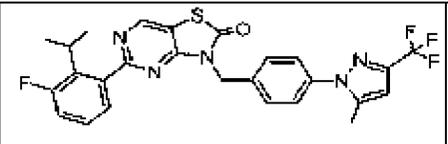
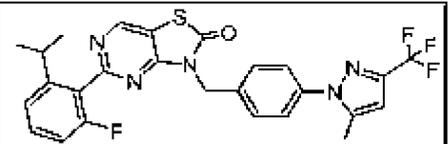
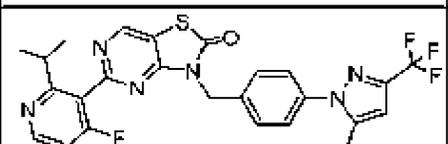
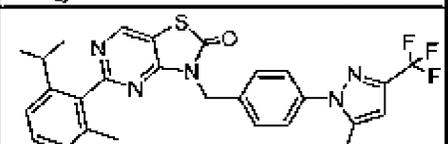
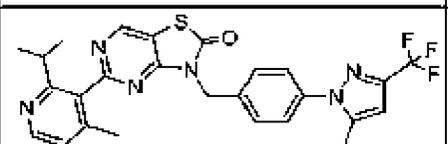
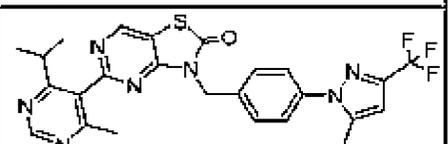
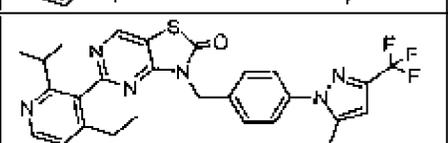
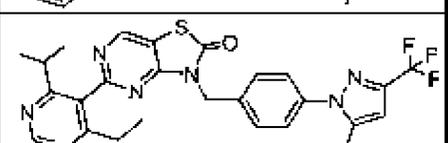
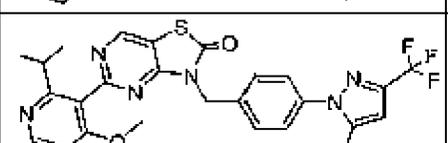
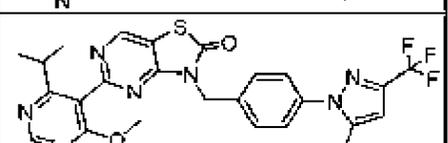
(продолжение Фиг. 1)



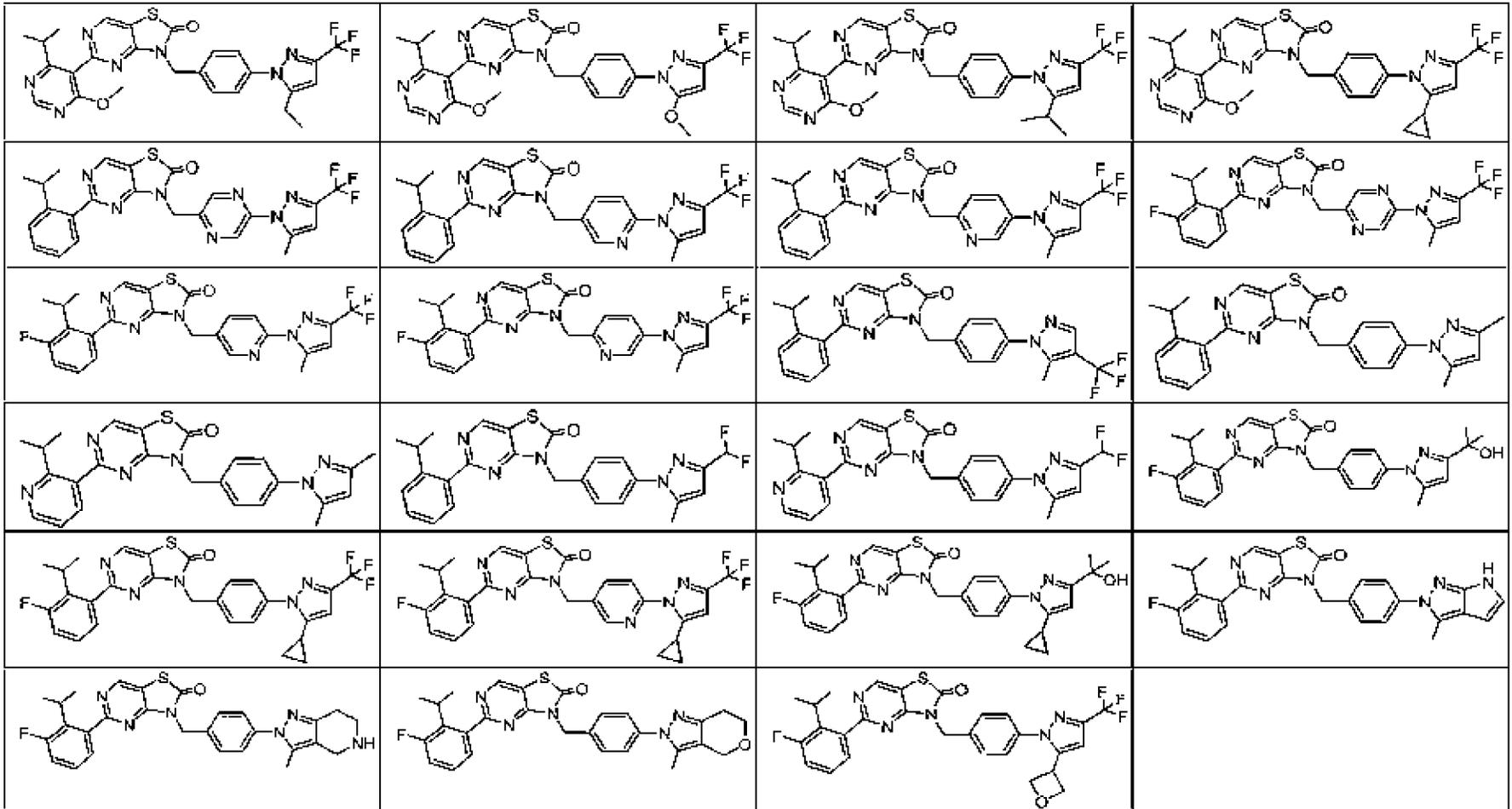
Фиг. 2

Таблица типичных изопротилпиразол-содержащих соединений формулы Va, где R₇₀ представляет собой изопротил, а

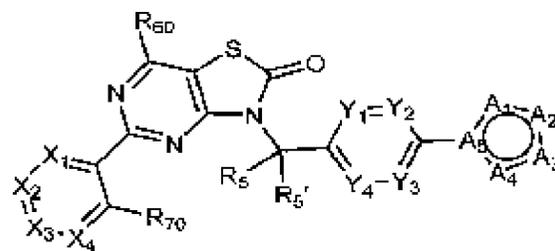
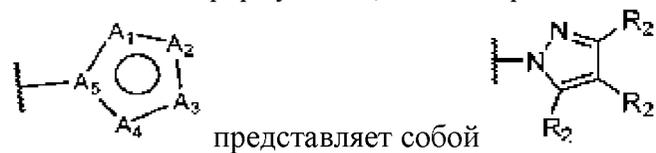


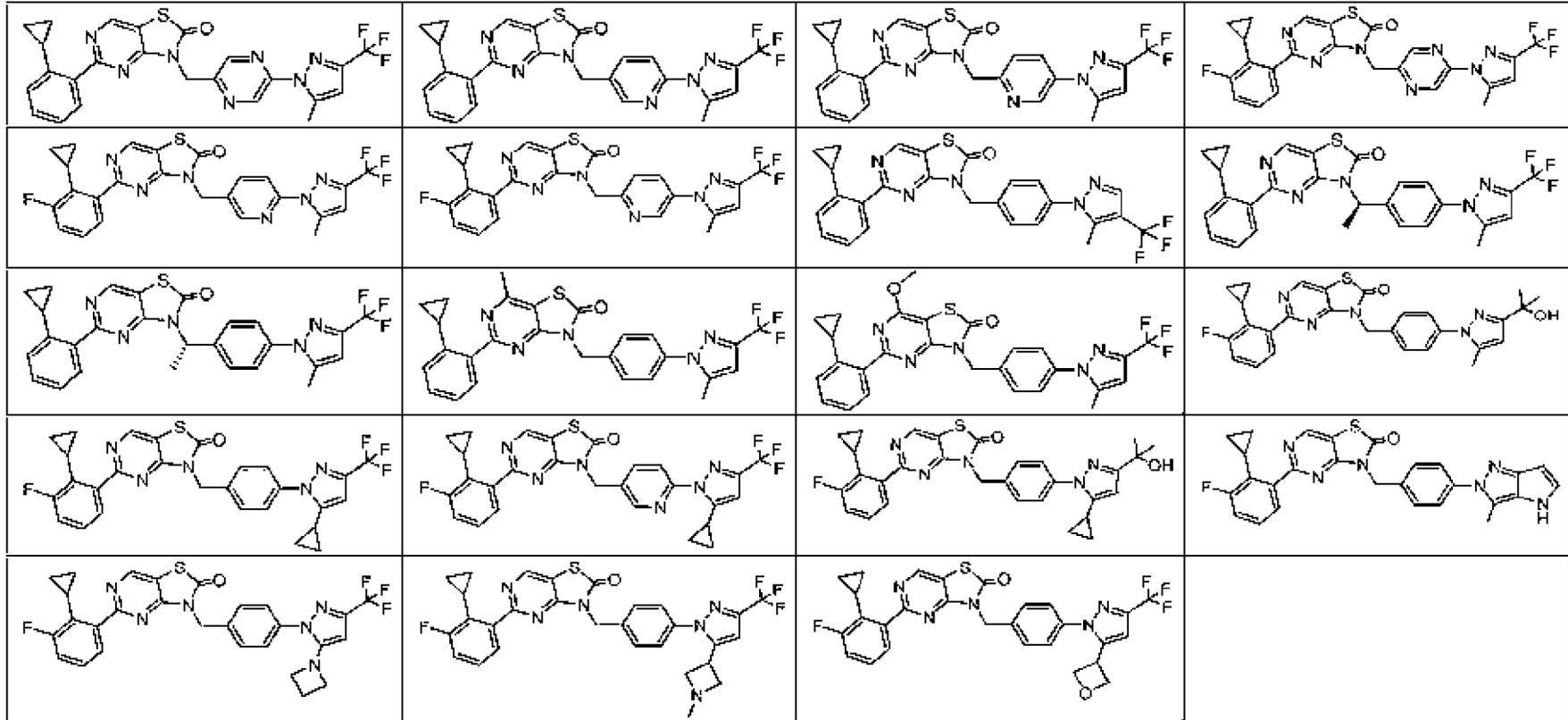
(продолжение Фиг. 2)



Фиг. 3. Таблица типичных соединений формулы Va, где R₇₀ представляет собой циклопропил, а группировка

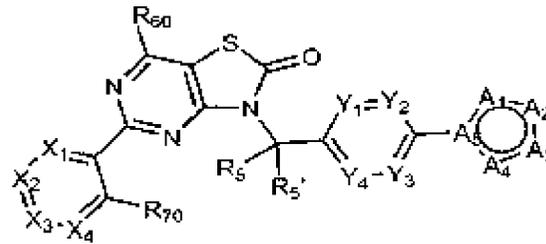


(продолжение Фиг. 3)

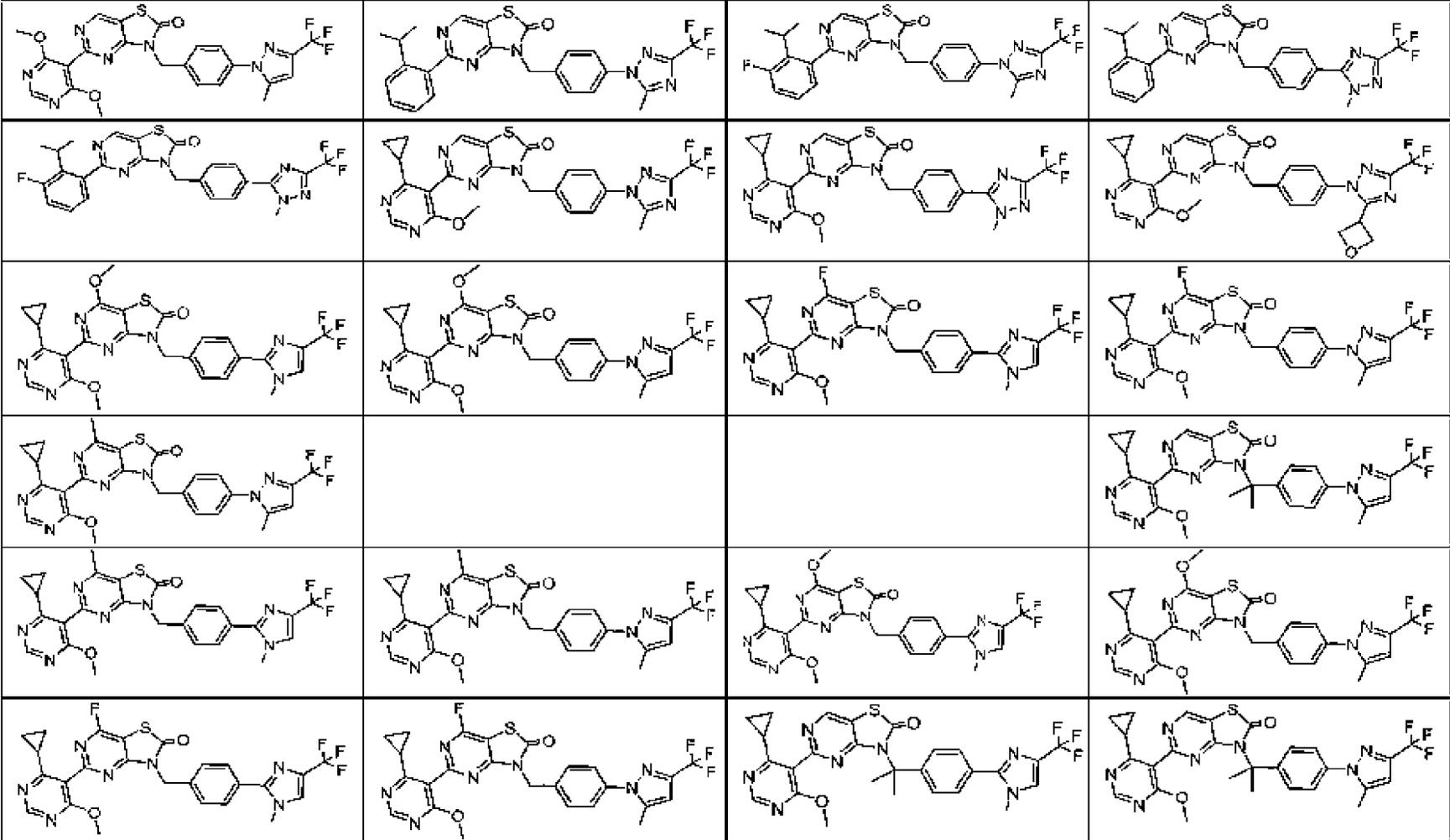


Фиг. 4

Таблица дополнительных типичных соединений формулы Va.

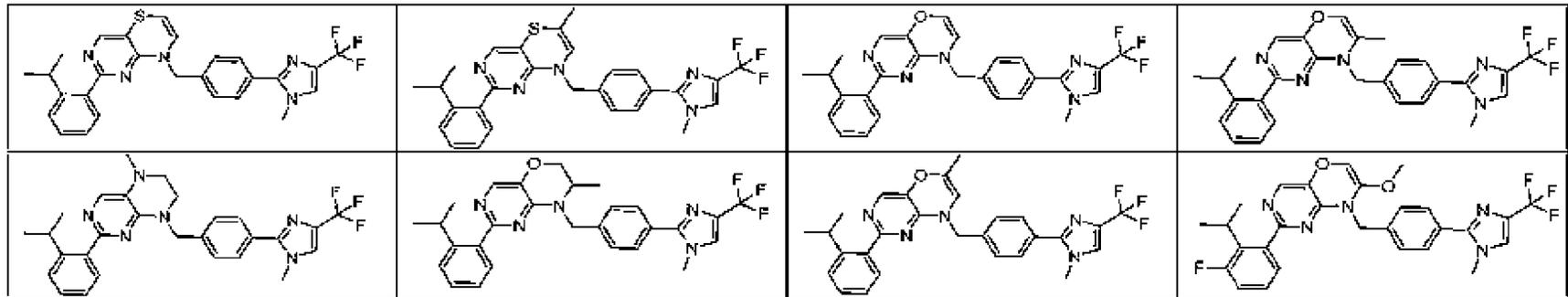
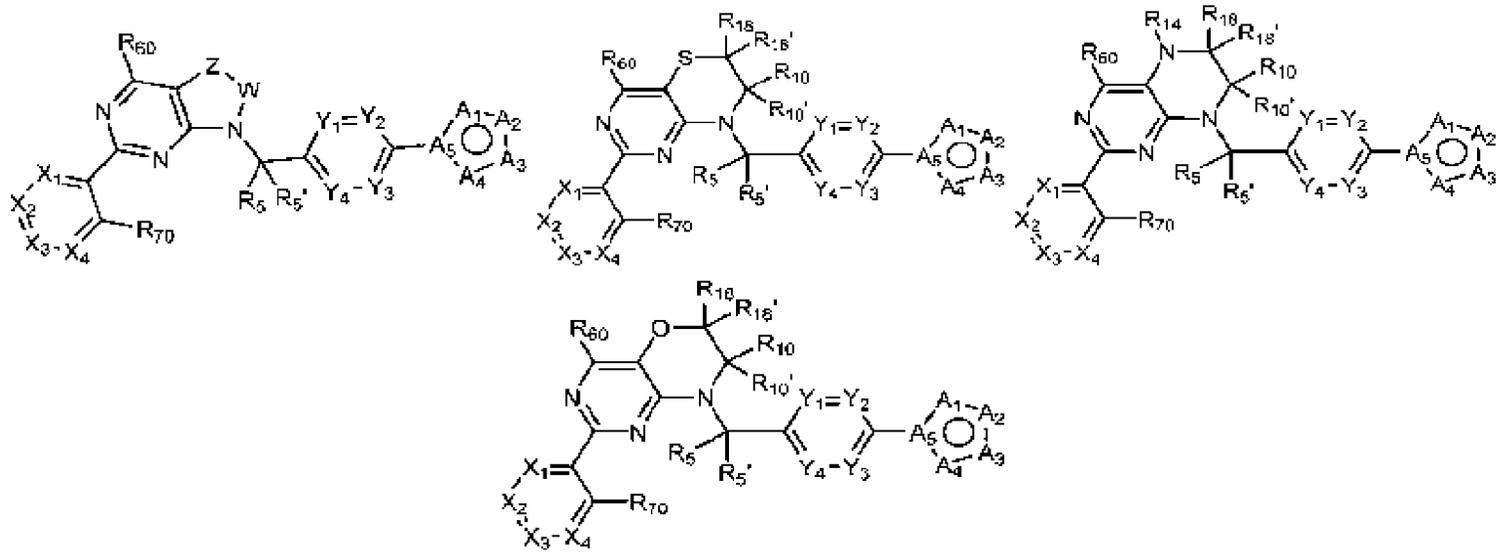


(продолжение Фиг. 4)

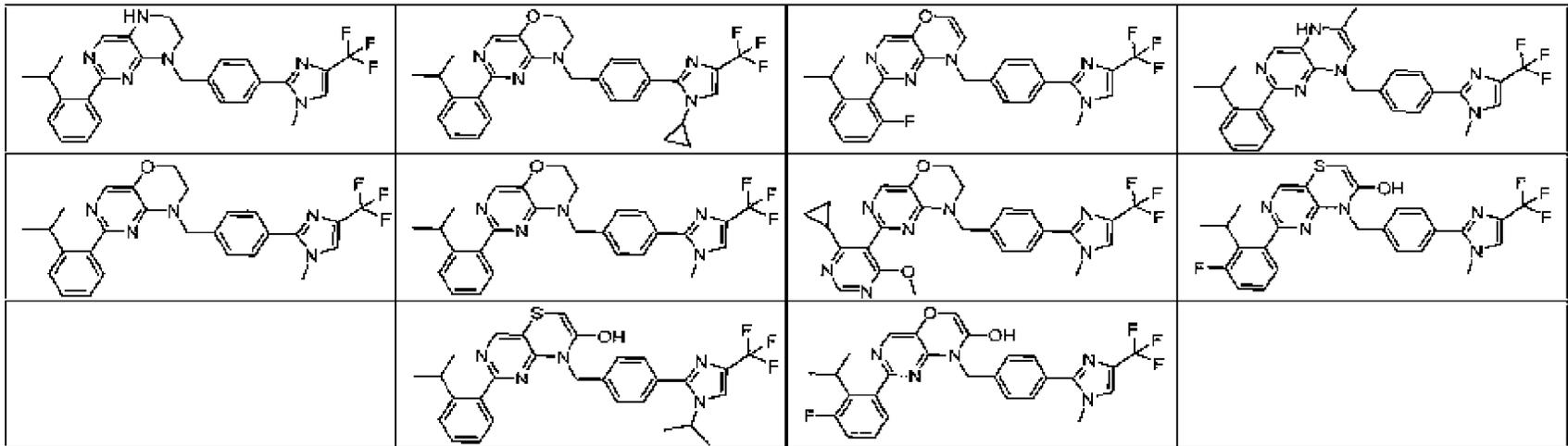


Фиг. 5

Таблица дополнительных типичных соединений формулы (I), (IIa), (IIb) или (IIc).

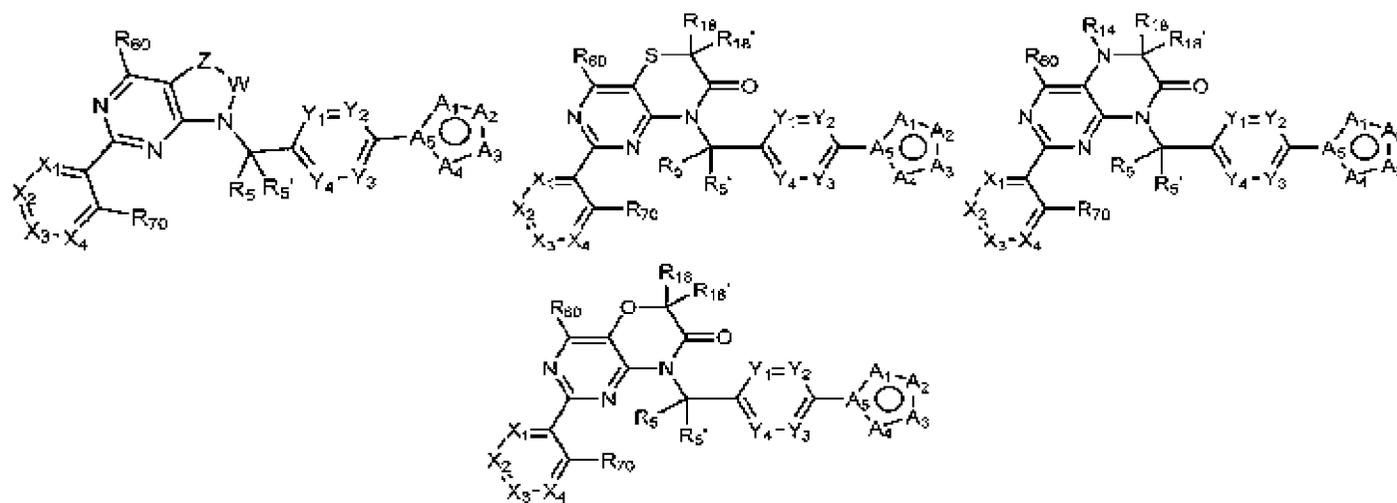


(продолжение Фиг. 5)

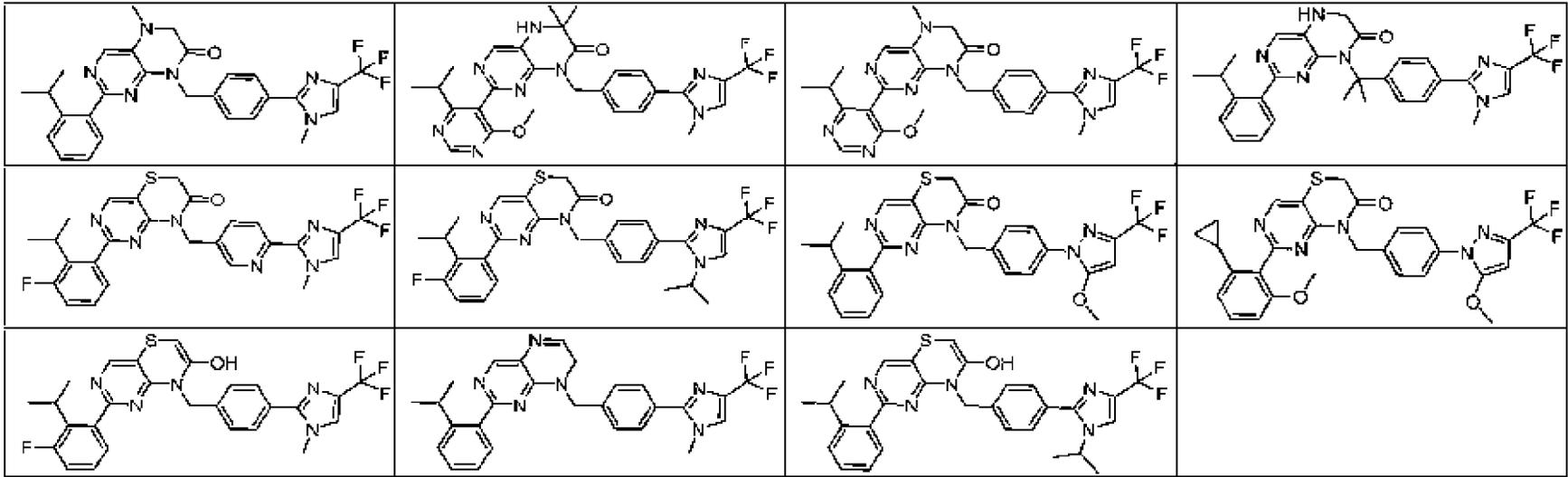


Фиг. 6

Таблица типичных соединений формулы (I), (IIIa), (IIIb) или (IIIc).

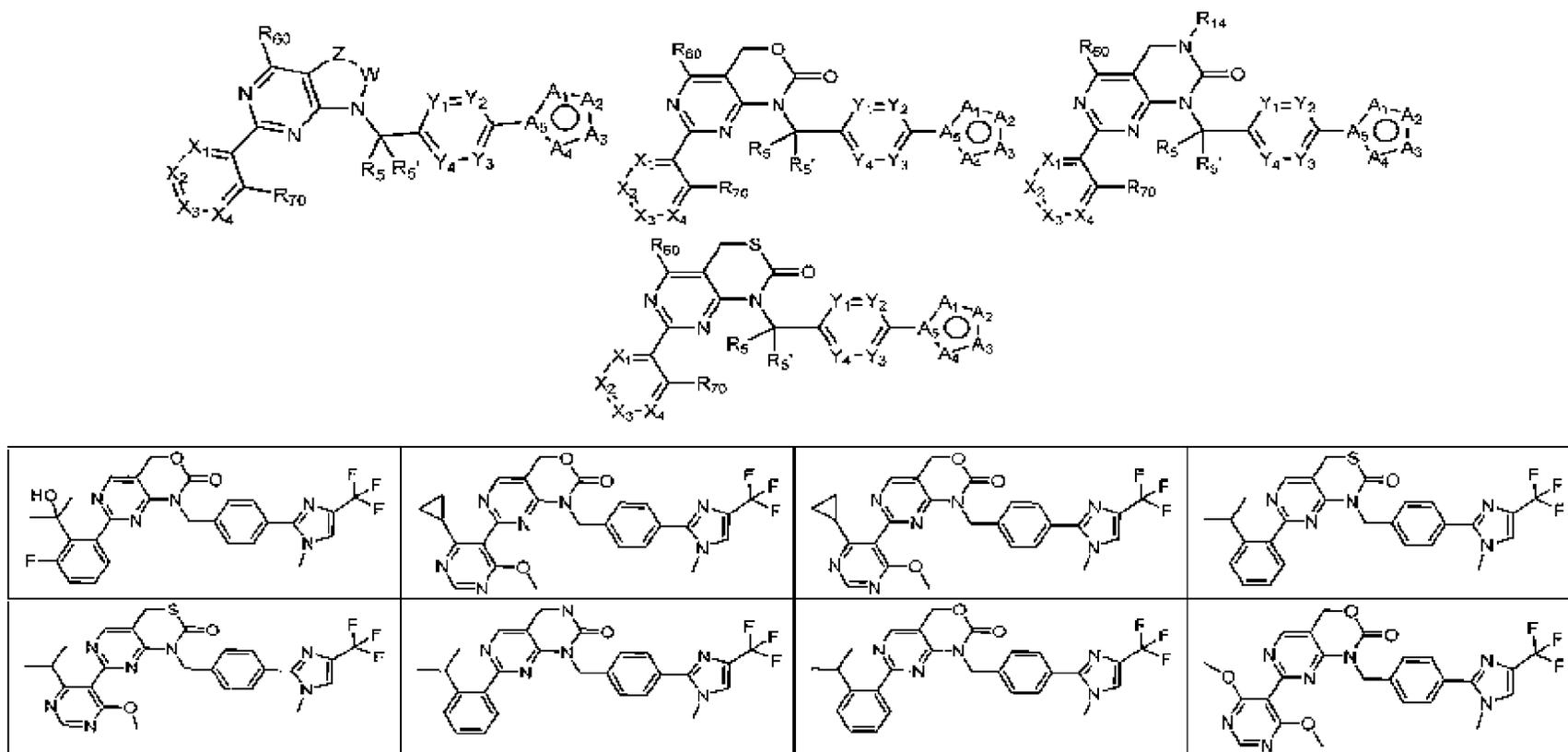


(продолжение Фиг. 6)

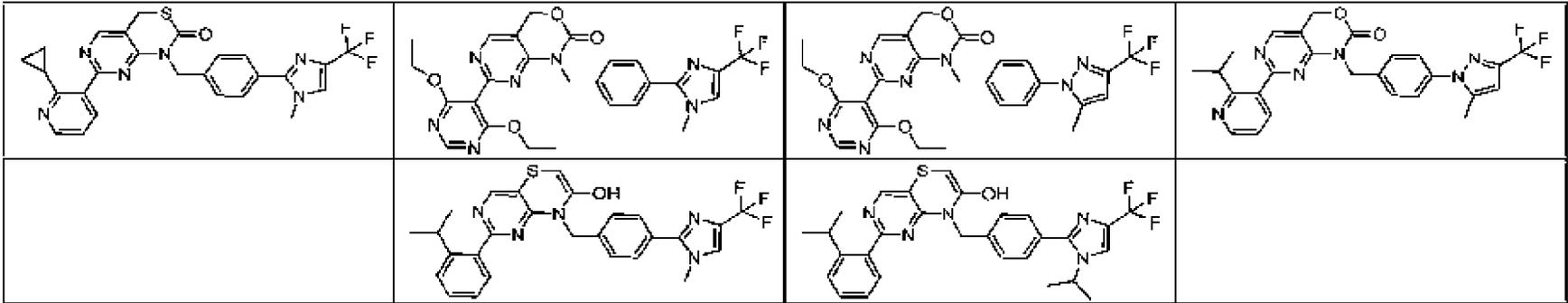


Фиг. 7

Таблица типичных соединений формулы (I), (IVa), (IVb) или (IVc).

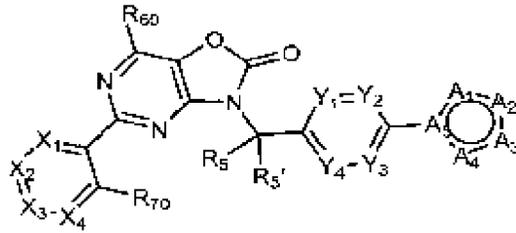


(продолжение Фиг. 7)



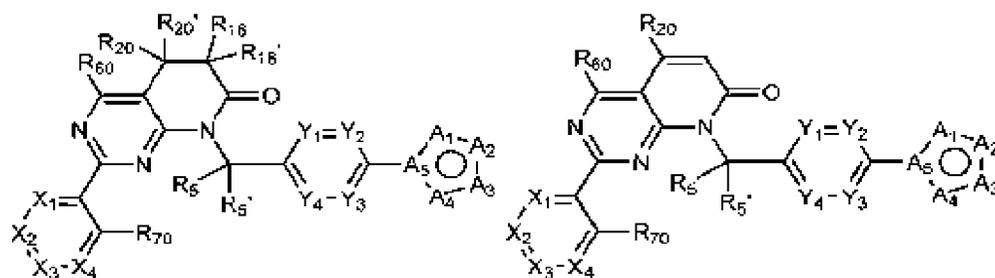
Фиг. 8

Таблица типичных соединений формулы (Vb).



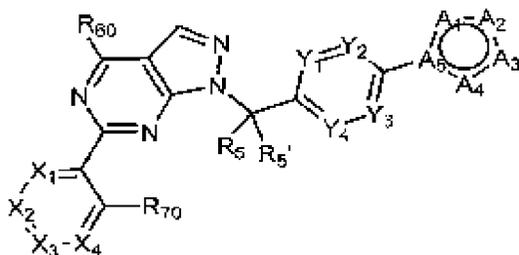
Фиг. 9

Таблица типичных соединений формулы (VIa) или (VIb).



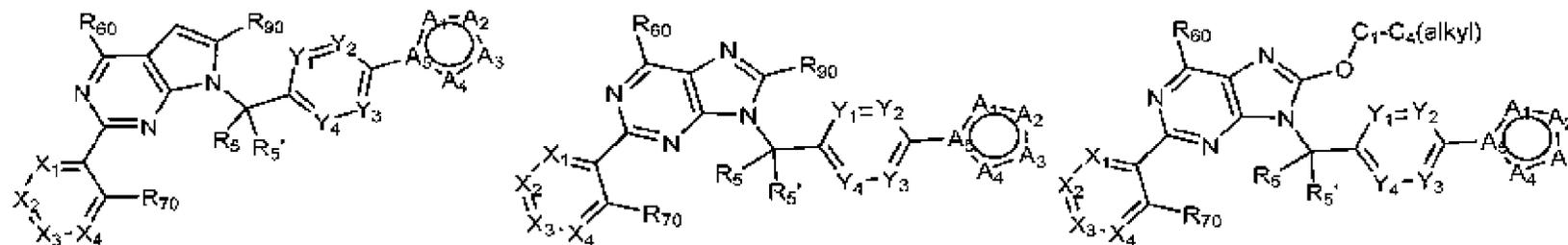
Фиг. 10

Таблица типичных соединений формулы VII.

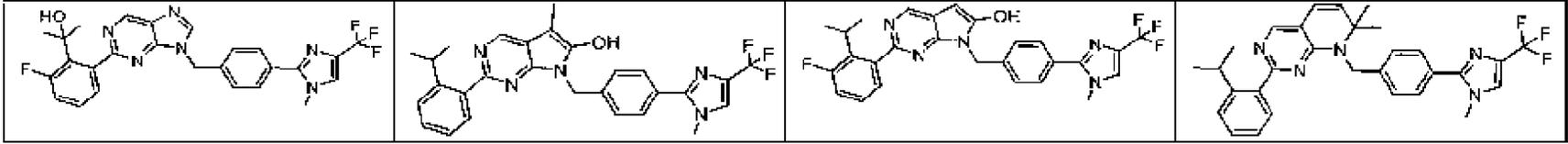


Фиг. 11

Таблица типичных соединений формулы (VIIIa), (VIIIb) или (VIIIc).



(продолжение Фиг. 11)



Фиг. 12

Таблица типичных соединений формулы (I), (Xa) или (Xb).

