



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113186

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/504 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 487/18 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

C07D 515/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 04562	(72) Винахідник(и):	Хофлак Ян (BE), Блом Петра (BE)
(22) Дата подання заявки:	28.09.2012	(73) Власник(и):	ІПСЕН ФАРМА С.А.С., 65, Quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne- Billancourt, France (FR), ОНКОДЕЗАЙН С.А., 20, Rue Jean Mazen, B.P. 27 627, F-21000 Dijon, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.12.2016	(74) Представник:	Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/EP2011/067086	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007025540 (A2) 08.03.2007 US 2008262055 (A1) 23.10.2008 WO 2009112439 (A1) 17.09.2009 WO 2008060248 (A1) 22.05.2008 WO 2004026881 (A1) 01.04.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	30.09.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2016, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2012/002318, 28.09.2012		

(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ LRRK2 КІНАЗИ

(57) Реферат:

Це винахід стосується нових макроциклічних сполук і композицій, які містять вказані сполуки, що діють як інгібітори кіназ, зокрема як інгібітори LRRK2 (лейцинзбагаченої кінази 2). Крім того, цей винахід забезпечує процеси для приготування розкритих сполук, а також способів їх застосування, наприклад, як медичних або діагностичних засобів, зокрема, для лікування та/або діагностики захворювань, що характеризуються LRRK2-кіназною активністю, таких як неврологічні розлади, включаючи хворобу Паркінсона та хворобу Альцгеймера.

UA 113186 C2

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Цей винахід стосується нових макроциклічних сполук і композицій, що містять вказані сполуки, які діють як інгібітори кінази, зокрема, як інгібітори LRRK2 (лейцинзбагаченої кінази 2, Leucine-Rich Repeat Kinase 2). Крім того, цей винахід забезпечує процеси для приготування розкритих сполук, а також способи їх застосування, наприклад як медичних або діагностичних засобів, зокрема, для лікування та/або діагностики захворювань, що характеризуються активністю LRRK2 кінази, таких як неврологічні розлади, включаючи хворобу Паркінсона та хворобу Альцгеймера.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Хвороба Паркінсона є дегенеративним розладом центральної нервової системи. Вона виникає внаслідок загибелі допамінергічних нейронів у середньому мозку. На початкових стадіях найочевиднішими проявами захворювання є проблеми, пов'язані з пересуванням, такі як хитання, уповільнення руху та труднощі з пересуванням. Пізніше також виникають когнітивні розлади та проблеми з поведінкою, при цьому деменція, як правило, розвивається на пізніх стадіях захворювання. Не зважаючи на те, що хворобу Паркінсона, як правило, вважають спорадичною, впродовж останнього десятиліття розвиток хвороби Паркінсона пов'язують з декількома мутаціями LRRK2 (гена лейцинзбагаченої кінази 2 (LRRK2)) (WO2006068492 і WO2006045392). LRRK2, відомий також як ген білка дардарину, що є членом родини кіназ із лейцинзбагаченими повторами (leucine-rich repeat kinase family), які мають кіназну активність, що відрізняється за походженням, зокрема, в мозку, однак також і в інших тканинах всього тіла. Дослідники ідентифікували понад 20 LRRK2 мутацій в родинах з пізнім настанням хвороби Паркінсона. Наприклад, G2019S мутація обумовлює розвиток аутосомно-домінантної форми паркінсонізму і є відповідальною приблизно за 6 % випадків родинної хвороби Паркінсона і 3 % випадків спорадичної хвороби Паркінсона у Європі. G2019S мутація трапляється у кіназному домені, що відрізняється високою консервативністю, і, відповідно, стверджують, що G2019S мутація може впливати на кіназну активність (WO2006068492). До того ж, амінокислотні заміщення за другим залишком R1441 також асоціюють з хворобою Паркінсона і, як було показано, з підвищенням LRRK2-кіназної активності. Надекспресію мутантного LRRK2 білка R1441G у моделях трансгенних мишей (Li, Y et al. 2009, Nature Neuroscience 12:826-828) пов'язують з симптомами хвороби Паркінсона, а також зі зниженим вивільненням допаміну, що дає змогу висловити припущення, що інгібітори LRRK2 можуть позитивно регулювати вивільнення допаміну і можуть знайти застосування при лікуванні станів, що характеризуються зниженими рівнями допаміну, такими як симптоми відміни/рецидиву, пов'язані з наркоманією; таупатіями, такими як хвороба Альцгеймера, аргірофілія ядра, хвороба Піка, кортикобазальна дегенерація; спадкова фронтотемпоральна деменція і хвороба Паркінсона. Було клінічно доведено, що наступні мутації в LRRK2 пов'язані з переходом від легких когнітивних порушень до хвороби Альцгеймера (WO200714979). Ці дані свідчать також про те, що інгібітори LRRK2-кіназної активності можуть бути використані для лікування деменцій та пов'язаних з ними нейродегенеративних розладів.

Таким чином, фармакологічне інгібування LRRK2 кінази є привабливою стратегією в напрямку розвитку механізм-специфічних видів терапії нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера. Відповідно, метою даного винаходу було забезпечити сполуки та композиції, які включають зазначені сполуки, що діють як інгібітори LRRK2 кіназ.

Наразі для лікування неврологічних розладів, зокрема, хвороби Альцгеймера та/або хвороби Паркінсона, було запропоновано декілька (немакроциклічних) піразолопіримідинів (див., наприклад, EP1908764, US6194410, EP1354884, EP0729758 і US6194410). Однак, жодна зі сполук, розкритих у вказаних посиланнях, не виявила інгібуючої активності щодо LRRK2.

Крім того, нещодавно розроблені інгібітори LRRK2 кінази, зокрема ті, що призначені для лікування неврологічних розладів, не включають макроциклічні піразолопіримідинові групи (див., наприклад, WO2009127652, WO2011038572).

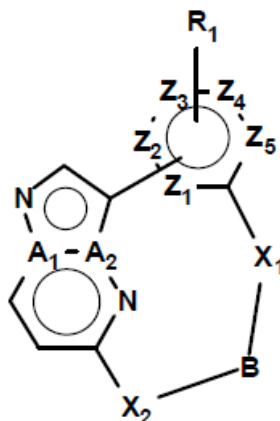
Не зважаючи на це, існує нагальна проблема у розробці та виробництві інгібіторів LRRK2 кінази для лікування неврологічних розладів. Наразі нами було виявлено, що макроциклічні піразолопіримідини та фармацевтично прийнятні композиції згідно з цим винаходом є корисними для лікування серйозних неврологічних розладів, пов'язаних з активністю LRRK2 кінази.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Несподівано було виявлено, що макроциклічні сполуки, описані тут, діють як інгібітори кіназ, зокрема, інгібіторів LRRK2 кінази.

Насамперед цей винахід забезпечує сполуку Формули I або її стереоізомер, таутомер,

рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксид або сольват,



I

де

5 A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо A_1 являє собою C, то $A_2 \in N$; і де, якщо A_2 являє собою C, то $A_1 \in N$;

R_1 вибирають з -H, -гало, -OH, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл, -O-C₁₋₆алкіл, -S-C₁₋₆алкіл, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з - гало, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу;

R_2 вибирають з -H, -гало, -OH, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл, -O-C₁₋₆алкіл, -S-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-O-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

15 R_3 вибирають з -H, -гало, -OH, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл, -O-C₁₋₆алкіл, -S-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-O-C₁₋₆алкіл, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R_4 вибирають з -гало, -OH, -C₁₋₆алкіл, -O-C₁₋₆алкіл, -S-C₁₋₆алкіл, -NR₁₇R₁₈, -Het₄; кожен R_5 і R_7 незалежно вибраний з -H, -гало, -C₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -S-C₁₋₆алкіл, -Het₅, -Ar₁, -C₃₋₆циклоалкіл, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-C₁₋₆алкіл, -(C=O), -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -O-(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-O-C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

R_6 вибирають з -SO₂, -SO₂-C₁₋₆алкіл, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-C₁₋₆алкіл, -(C=S)-O-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₂₋₆алкеніл, -(C=S)-C₁₋₆алкіл, -(C=S)-C₂₋₆алкеніл, -C₁₋₆алкіл-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -C₁₋₆алкіл-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=S)-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

30 R_8 вибирають з -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

кожен із R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ і R₄₀ незалежно вибраний з -H, -гало, -O, -OH, -O-C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл або -Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -Het₆, -Ar₅;

X_1 вибирають з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -SO₂-NR₃-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₇R₃₈;

X_2 вибирають з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₉R₄₀;

45 B вибирають з -(C=O)-, -(C=N)-R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

кожен із $Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5$, і Ar_6 являє собою незалежно один від одного 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4 , і Ar_5 необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-NR_{19}R_{20}$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу;

5 кожен із $Het_1, Het_2, Het_3, Het_4, Het_5$, і Het_6 – незалежно один від одного є 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –гало, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, $-NR_{21}R_{22}$; кожен вказаний $-C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 –гало;

10 кожен із Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N.

Зокрема, цей винахід забезпечує сполуку Формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксид або сольват, де

A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо A_1 являє собою C, то A_2 є N; і де, якщо A_2 являє собою C, то A_1 є N;

15 R_1 вибирають з –H, –гало, –OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-SO_2-R_4$, $-CN$, $-NR_9-SO_2-R_4$, $-Het_1$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу;

20 R_2 вибирають з –H, –гало, –OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-NR_{27}R_{28}$, $-Het_3$, $-(C=O)-Het_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-Het_3$, $-Ar_2$, $-NR_{13}R_{14}$;

25 R_3 вибирають з –H, –гало, –OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-Het_2$, $-(C=O)-Het_2$, $-(C=O)-NR_{29}R_{30}$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, $-NR_{15}R_{16}$, $-Het_2$, $-Ar_4$;

R_4 вибирають з –гало, –OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-NR_{17}R_{18}$, $-Het_4$;

30 кожен із R_5 і R_7 незалежно вибраний з –H, –гало, $-C_{1-6}$ алкіл, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-Het_5$, $-Ar_1$, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-SO_2-Ar_3$, $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)$, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-O-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, $-Het_5$, $-NR_{23}R_{24}$;

35 R_6 вибирають з $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)$, $-(C=S)$, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=S)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{2-6}$ алкеніл, $-(C=S)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=S)-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{1-6}$ алкіл- $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $NR_{33}(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $NR_{33}(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-SO_2-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=S)-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=S)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$, $-(C=S)-Ar_6$, $-(C=O)-NR_{31}-(C=O)-R_{32}$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, $-Het_5$, $-NR_{25}R_{26}$;

40 R_8 вибирають із $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$, $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$, $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$, $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$;

45 кожен із $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}$ і R_{40} незалежно вибраний з –H, –гало, –O, –OH, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл або $-Het_1$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-Het_6$, $-Ar_5$;

X_1 вибирають з $-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-S-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-$, $-NR_3-(C=O)-$, $-NR_3-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл- NR_3-C_{1-6} алкіл-, $-SO_2-NR_3$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_{37}R_{38}$;

50 де, якщо X_1 являє собою $-O-CH_2-$, то R_5 не є –H;

X_2 вибирають з $-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл- $O-C_{1-6}$ алкіл-, $-S-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NR_2$, $-NR_2-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_2$, $-SO_2-NR_2$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_{39}R_{40}$;

55 В вибирають з $-(C=O)-$, $-(C=N)R_{39}-$, $-(SO_2)-$, $-(C=O)-NR_5-$, $-(C=S)-NR_5-$, $-NR_5-(C=O)-NR_7-$, $-NR_5-(C=S)-NR_7-$, $-SO_2-NR_5-$, $-NR_6-$, $-NR_5-(C=O)-O-$, $-NR_5-(C=S)-O-$, $-CHR_8-$;

60 кожен із $Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5$, і Ar_6 незалежно один від одного є 5- або 6-членним ароматичним гетероциклом, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з-поміж O, N і S; кожен вказаний Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4 , і Ar_5 необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-NR_{19}R_{20}$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу;

кожен із Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, і Het₆ незалежно один від одного є 5-або 6-членний моноциклічний гетероцикл, що має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –C₁₋₆алкілу, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₂₁R₂₂; кожен вказаний –C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 –гало;

кожен із Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно є C та N

Більш конкретно, цей винахід забезпечує сполуку Формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де,

A₁ є N і A₂ є C;

R₁ вибирають з –H, –OH, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –NR₉R₁₀, –SO₂–R₄, –CN, –NR₉–SO₂–R₄, –Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –NR₁₁R₁₂, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу;

R₂ вибирають з –H, –гало, –OH, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–NR₂₇R₂₈, –Het₃, –(C=O)–Het₃, –SO₂–C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –Het₃, –Ar₂, –NR₁₃R₁₄;

R₃ вибирають з –H, –гало, –OH, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл, –Het₂, –(C=O)–Het₂, –(C=O)–NR₂₉R₃₀, –SO₂–C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₁₅R₁₆, –Het₂, –Ar₄;

R₄ вибирають з –гало, –OH, –C₁₋₆алкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –NR₁₇R₁₈, –Het₄;

кожен R₅ і R₇ незалежно вибраний з –H, –гало, –C₁₋₆алкіл, –OC₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –Het₅, –Ar₁, –C₃₋₆циклоалкіл, –SO₂–Ar₃, –SO₂, –SO₂–C₁₋₆алкіл, –(C=O), –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –O–(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, один від одного вибраними з –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –Het₅, –NR₂₃R₂₄;

R₆ вибирають з –SO₂, –(C=O), –(C=S), –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₂₋₆алкеніл, –(C=S)–O–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=S)–C₁₋₆алкіл, –(C=S)–C₂₋₆алкеніл, –C₁₋₆алкіл–(C=S)–NR₃₁R₃₂, –C₁₋₆алкіл–NR₃₃(C=O)–NR₃₁R₃₂, –C₁₋₆алкіл–NR₃₃(C=S)–NR₃₁R₃₂, –(C=S)–C₃₋₅циклоалкіл, –(C=S)–NR₃₁R₃₂, –(C=O)–Het₅, –(C=S)–Het₅, –(C=O)–NR₃₁(C=O)–R₃₂; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –Het₅, –NR₂₅R₂₆;

R₈ вибирають з –NR₃₆–(C=O)–NR₃₄R₃₅, –NR₃₄–(SO₂)–R₃₅, –NR₃₄–(C=O)–O–R₃₅, –O–(C=O)–NR₃₄R₃₅;

кожен із R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ і R₄₀ незалежно вибраний з –H, –гало, –O, –OH, –O–C₁₋₆алкіл, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл або –Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –Het₆, –Ar₅;

X₁ вибирають з –C₁₋₆алкіл-, –O–C₁₋₆алкіл-, –S–C₁₋₆алкіл-, –(C=O)-, –NR₃–(C=O)-, –NR₃–(C=O)–C₁₋₆алкіл-, –(C=O)–NR₃–C₁₋₆алкіл-, –C₁₋₆алкіл–NR₃–C₁₋₆алкіл-, –SO₂–NR₃; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –C₁₋₆алкілу, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –NR₃₇R₃₈;

X₂ вибирають з –C₁₋₆алкіл-, –O–C₁₋₆алкіл-, –S–C₁₋₆алкіл-, –(C=O)-, –(C=O)–NR₂-, –NR₂–C₁₋₆алкіл-, –NR₂-, –SO₂–NR₂–; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –C₁₋₆алкілу, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –NR₃₉R₄₀;

В вибирають з –(C=O)-, –(C=N)R₃₉-, –(SO₂)-, –(C=O)–NR₅-, –(C=S)–NR₅-, –NR₅–(C=O)–NR₇-, –NR₅–(C=S)–NR₇-, –SO₂–NR₅-, –NR₆-, –NR₅–(C=S)–O-, –CHR₈-;

кожен із Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, і Ar₆ незалежно являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, і Ar₅ необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –NR₁₉R₂₀, –C₁₋₆алкілу, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу;

кожен Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅ і Het₆ являє собою незалежно 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –C₁₋₆алкілу, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₂₁R₂₂; кожен вказаний –C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 –гало;

кожен Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ є C.

Конкретніше, цей винахід забезпечує сполуку Формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де,

A₁ і A₂ вибирають з C і N; де, якщо A₁ являє собою C, то A₂ є N; і де, якщо A₂ являє собою C, то A₁ є N;

R_1 вибирають з $-H$, $-гало$, $-C_{1-6}алкіл$, $-O-C_{1-6}алкіл$, $-(C=O)-R_4$, і $-CN$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками $-OH$;

R_2 вибирають з $-H$ і $-C_{1-6}алкіл$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-OH$, $-O-C_{1-6}алкіл$, $-NR_{13}R_{14}$;

5 R_3 вибирають з $-H$ та $-C_{1-6}алкіл$;

R_4 являє собою $-NR_{17}R_{18}$;

кожен R_5 і R_7 незалежно вибраний з $-H$, $-C_{1-6}алкіл$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-гало$ і $-NR_{23}R_{24}$;

10 R_6 вибирають з $-SO_2$, $-(C=O)-O-C_{1-6}алкіл$, $-(C=O)-C_{1-6}алкіл$, $-(C=O)-C_{2-6}алкеніл$, $-C_{1-6}алкіл-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-SO_2-C_{3-5}циклоалкіл$, $-(C=O)-C_{3-5}циклоалкіл$, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-гало$, $-OH$, $-OC_{1-6}алкіл$, $-Het_5$, $-NR_{25}R_{26}$;

R_8 являє собою $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$;

15 кожен R_{13} , R_{14} , R_{17} , R_{18} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{31} , R_{32} , R_{34} , і R_{35} є незалежно вибраними з $-H$, $-C_{1-6}алкіл$ і $-C_{3-6}циклоалкіл$;

X_1 вибирають з $-O-C_{1-6}алкіл$ -, $-NR_3-(C=O)-C_{1-6}алкіл$ -, $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}алкіл$ -, $-NR_3-C_{1-6}алкіл$ -, $-C_{1-6}алкіл-NR_3-C_{1-6}алкіл$ -, $-SO_2-NR_3$ -; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 групами $-C_{1-6}алкіл$;

X_2 вибирають з $-O-C_{1-6}алкіл$ -, $-S-C_{1-6}алкіл$ -, $-NR_2-C_{1-6}алкіл$;

20 V вибирають із $-(C=O)-NR_5$ -, $-NR_5-(C=O)-NR_7$ -, $-SO_2-NR_5$ -, $-NR_6$ -, $-NR_5-(C=O)-O$ -, $-CHR_8$ -;

Ar_6 є 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані серед O , N і S ;

Het_5 є 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O , N і S , де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується від 1 до 3 $-C_{1-6}алкілами$; кожен вказаний $-C_{1-6}алкіл$ необов'язково заміщується від 1 до 3 $-гало$;

25 кожен Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N

Конкретніше, цей винахід забезпечує сполуку Формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або переділки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де,

A_1 є N і A_2 є C ;

30 кожен із R_1 , R_2 , R_3 і R_5 являє собою $-H$;

R_6 вибирають з $-(C=O)-C_{1-6}алкіл$ -, $-(C=O)-C_{3-5}циклоалкіл$, і $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3 $-NR_{25}R_{26}$;

кожен R_{25} і R_{26} , незалежно вибраний з $-H$, і $-C_{1-6}алкіл$;

кожен R_{31} і R_{32} являє собою $-H$;

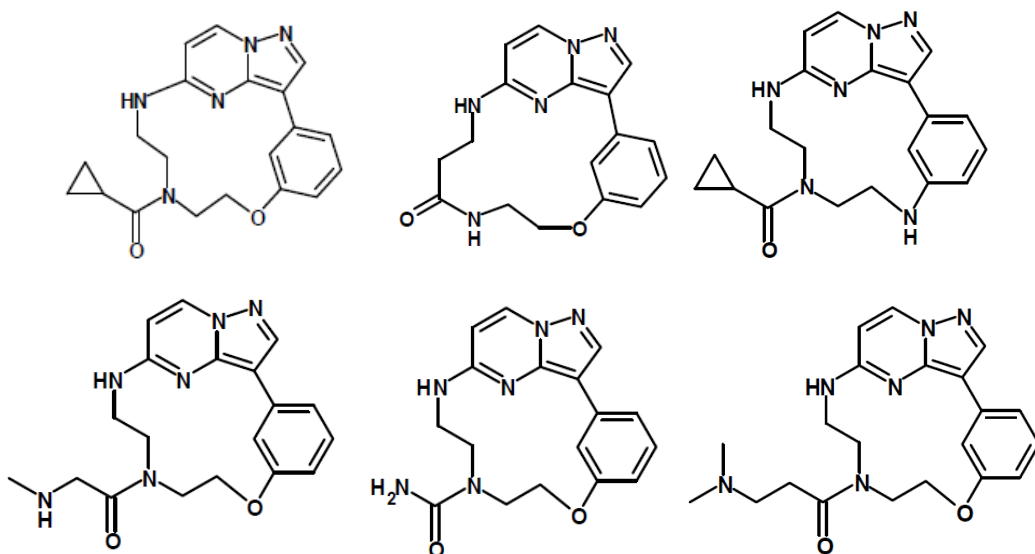
35 X_1 вибирають з $-O-C_{1-6}алкіл$ і $-NR_3-C_{1-6}алкіл$;

X_2 являє собою $-NR_2-C_{1-6}алкіл$;

V вибирають з $-(C=O)-NR_5$ -, і $-NR_6$;

кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 являє собою C

Більш конкретно, цей винахід забезпечує сполуку, вибрану з переліку, який включає:



40

Зокрема, для одержання сполуки за винаходом, піразолопіримідинова функціональна група

зв'язується з арильною або гетероарильною функціональною групою у положенні Z_1 або Z_2 , відповідно до нумерації, наведеної у Формулі I, та/або R_1 зв'язується з арильною або гетероарильною функціональною групою у положенні Z_3 , Z_4 або Z_5 , відповідно до нумерації, наведеної у Формулі I.

Крім того, об'єктом цього винаходу було забезпечити (фармацевтичні) композиції, що включають сполуку за цим винаходом. Зокрема, сполуки та композиції згідно з винаходом прийнятні для застосування як ліки для людини або для застосування у ветеринарній медицині.

Сполуки та композиції за цим винаходом придатні для інгібування кіназної активності, зокрема, активності LRRK2 кінazi, і можуть бути використані для лікування і/або попередження неврологічних розладів, таких як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона.

У результаті досягнення кінцевої мети цей винахід забезпечує спосіб для попередження і/або лікування неврологічних розладів, таких як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона; вказаний спосіб полягає у введенні суб'єкту, що цього потребує, сполуки або композиції за винаходом.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1: Автофосфорилування LRRK1 у присутності 1 мкМ сполуки (середнє \pm СВ, N=3)

Фігура 2: Клітинний фосфорний статус LRRK1 за присутності 1 мкМ сполуки (середнє \pm СВ, N=3)

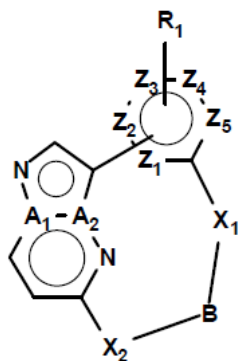
Фігура 3: Клітинний фосфорний статус LRRK2 за присутності 1 мкМ сполуки (середнє \pm СВ, N=4)

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Цей винахід буде описаний далі. У наступних викладеннях, різні аспекти цього винаходу будуть описані більш докладно. Кожен визначений аспект може комбінуватись з будь-яким іншим аспектом або аспектами, якщо чітко не визначено протилежне. Зокрема, будь-яка характерна особливість, що визначається як краща, або така, якій слід надати перевагу, може бути поєднана з будь-якою іншою особливістю або особливостями, що визначаються як кращі, або такі, яким слід надати перевагу.

Якщо у контексті не визначено протилежне, зірочка використовується тут для позначення точки, в якій зображений моно- або бівалентний радикал зв'язується зі структурою, якої він стосується та частину якої він утворює.

Як вже було згадано вище, у першому аспекті цей винахід розкриває сполуки Формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват



I

де

A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо A_1 являє собою C, то A_2 є N; і де, якщо A_2 являє собою C, то A_1 є N;

R_1 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу;

R_2 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -(C=O)- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-O- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂- C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

R_3 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -(C=O)- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-O- C_{1-6} алкіл, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂- C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало,

–OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₁₅R₁₆, –Het₂, –Ar₄;

R₄ вибирають з –гало, –OH, –C₁₋₆алкіл, –O-C₁₋₆алкіл, –S-C₁₋₆алкіл, –NR₁₇R₁₈, –Het₄;

кожен R₅ і R₇ є незалежно вибраними з –H, –гало, –C₁₋₆алкіл, –OC₁₋₆алкіл, –S-C₁₋₆алкіл, –Het₅, –Ar₁, –C₃₋₆циклоалкіл, –SO₂-Ar₃, –SO₂, –SO₂-C₁₋₆алкіл, –(C=O), –(C=O)-C₁₋₆алкіл, –O-(C=O)-C₁₋₆алкіл, –(C=O)-O-C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –Het₅, –NR₂₃R₂₄;

R₆ вибирають з –SO₂, –SO₂-C₁₋₆алкіл, –(C=O), –(C=S), –(C=O)-O-C₁₋₆алкіл, –(C=S)-O-C₁₋₆алкіл, –(C=O)-C₁₋₆алкіл, –(C=O)-C₂₋₆алкеніл, –(C=S)-C₁₋₆алкіл, –(C=S)-C₂₋₆алкеніл, –C₁₋₆алкіл-(C=O)-NR₃₁R₃₂, –C₁₋₆алкіл-(C=S)-NR₃₁R₃₂, –C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, –C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, –SO₂-C₃₋₅циклоалкіл, –(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, –(C=S)-C₃₋₅циклоалкіл, –(C=O)-NR₃₁R₃₂, –(C=S)-NR₃₁R₃₂, –(C=O)-Het₅, –(C=S)-Het₅, –(C=O)-Ar₆, –(C=S)-Ar₆, –(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –Het₅, –NR₂₅R₂₆;

R₈ вибирають із –NR₃₄-(C=O)-R₃₅, –NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, –NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, –NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, –O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

кожен із R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ і R₄₀ є незалежно вибраний з –H, –гало, –O, –OH, –O-C₁₋₆алкіл, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл або –Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O-C₁₋₆алкілу, –S-C₁₋₆алкілу, –Het₆, –Ar₅;

X₁ вибирають з –C₁₋₆алкіл-, –O-C₁₋₆алкіл-, –S-C₁₋₆алкіл-, –(C=O)-, –NR₃-(C=O)-, –NR₃-(C=O)-C₁₋₆алкіл-, –(C=O)-NR₃-C₁₋₆алкіл-, –NR₃-C₁₋₆алкіл-, –C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, –SO₂-NR₃-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –C₁₋₆алкілу, –O-C₁₋₆алкілу, –S-C₁₋₆алкілу, –NR₃₇R₃₈;

X₂ вибирають з –C₁₋₆алкіл-, –O-C₁₋₆алкіл-, –O-C₁₋₆алкіл-O-C₁₋₆алкіл-, –S-C₁₋₆алкіл-, –(C=O)-, –(C=O)-NR₂-, –NR₂-C₁₋₆алкіл-, –NR₂-, –SO₂-NR₂-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –C₁₋₆алкілу, –O-C₁₋₆алкілу, –S-C₁₋₆алкілу, –NR₃₉R₄₀;

В вибирають з –(C=O)-, –(C=N)-R₃₉-, –(SO₂)-, –(C=O)-NR₅-, –(C=S)-NR₅-, –NR₅-(C=O)-NR₇-, –NR₅-(C=S)-NR₇-, –SO₂-NR₅-, –NR₆-, –NR₅-(C=O)-O-, –NR₅-(C=S)-O-, –CHR₈-;

кожен із Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, і Ar₆ являє собою незалежно 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, і Ar₅ необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –NR₁₉R₂₀, –C₁₋₆алкілу, –O-C₁₋₆алкілу, –S-C₁₋₆алкілу;

кожен Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅ і Het₆ являє собою незалежно 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується від 1 до 3 замісниками, вибраними з –гало, –C₁₋₆алкілу, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₂₁R₂₂; кожен вказаний –C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 –гало;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ є незалежно вибраними з C і N.

Якщо не зазначено щось інше, всі вищезазначені радикали можна читати двома способами. Наприклад, якщо В являє собою –(C=O)-NR₅-, –(C=O)- прикріплюється до X₂ і –NR₅- прикріплюється до X₁. Альтернативно, –(C=O)- прикріплюється до X₁ і –NR₅- прикріплюється до X₂.

Назва "ліва частина" радикалу означає, наприклад, якщо В являє собою –(C=O)-NR₅-, –(C=O)-, то "права частина" являє собою –NR₅-.

Переважно, В є таким, як ліва частина можливих значень В (тобто, зокрема, –(C=N) з –(C=N)R₃₉, –(C=O) з –(C=O)-NR₅, –(C=S) з –(C=S)-NR₅, –CH з –CHR₈-, –NR₅ з –NR₅-(C=O)-NR₇-, –NR₅-(C=S)-NR₇-, NR₅-(C=O)-O- і NR₅-(C=S)-O-, –SO₂ з –SO₂-NR₅) прикріплюється до X₁. Альтернативно, В є таким, як права частина можливих значень В (тобто, зокрема, (R₃₉)- з –(C=N)R₃₉, (NR₅)- з –(C=O)-NR₅, –SO₂-NR₅ і –(C=S)-NR₅, (NR₇)- з –NR₅-(C=O)-NR₇ і –NR₅-(C=S)-NR₇, O- з NR₅-(C=O)-O- і NR₅-(C=S)-O-, R₈- з –CHR₈- прикріплюється до X₁.

Переважно, X₁ є таким, як ліва частина можливих значень X₁ (тобто, зокрема, –O з –O-C₁₋₆алкіл, –S з –S-C₁₋₆алкілу, –NR₃ з –NR₃-(C=O) і –NR₃-C₁₋₆алкілу, –SO₂ з –SO₂-NR₃) прикріплюється до Z₁-Z₅ арильної або гетероарильної функціональної групи. У альтернативному варіанті, X₁ є таким, як права частина можливих значень X₁ (тобто, зокрема, (C₁₋₆алкіл)- з –O-C₁₋₆алкілу, –S-C₁₋₆алкілу і –NR₃-C₁₋₆алкіл, –(C=O) з –NR₃-(C=O), (NR₃)- з –SO₂-NR₃) прикріплюється до Z₁-Z₅ арильної або гетероарильної функціональної групи.

Переважно, X₂ є таким, як ліва частина можливих значень X₂ (тобто, зокрема, –O з –O-C₁₋₆алкілу, –S з –S-C₁₋₆алкілу, –(C=O) з –(C=O)-NR₂, –NR₂ з –NR₂-C₁₋₆алкілу, –SO₂ з –SO₂-NR₂)

прикріплюється до піразолопіримідинової функціональної групи через. У альтернативному варіанті, X_2 є таким, як права частина можливих значень X_2 (і.е. зокрема, $(C_{1-6}\text{алкіл})-$ з $-O-C_{1-6}\text{алкілу}$, $-S-C_{1-6}\text{алкілу}$ і $-NR_2-C_{1-6}\text{алкілу}$, $(NR_2)-$ з $-(C=O)-NR_2$ і $-SO_2-NR_2$) прикріплюються до піразолопіримідинової функціональної групи.

5 Той же принцип застосовується до всіх радикалів за винаходом, якщо не визначено щось інше.

При описі сполук за винаходом, терміни, що використовуються, тлумачаться відповідно до наступних визначень, якщо контекстом не визначено протилежне:

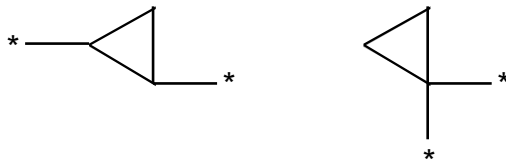
10 Термін "алкіл" сам по собі або як частина іншого замісника стосується повністю насичених вуглеводневих радикалів. Зазвичай, алкільні групи за винаходом включають від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими та можуть заміщуватись, як тут зазначається. Якщо тут використовується нижній індекс, що наводиться після вуглецевого атома, цей нижній індекс стосується кількості атомів вуглецю, яку зазначена група може містити. Таким чином, наприклад, $C_{1-6}\text{алкіл}$ означає алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Прикладами алкільних груп є метил, етил, *n*-пропіл, *i*-пропіл, бутил та їхні ізомери (наприклад, *n*-бутил, *i*-бутил і *t*-бутил); пентил та його ізомери, гексил та його ізомери. C_1-C_6 алкіл включає всі лінійні та розгалужені або циклічні алкільні групи, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, і, таким чином, включають метил, етил, *n*-пропіл, *i*-пропіл, бутил та їх ізомери (напр., *n*-бутил, *i*-бутил та *t*-бутил); пентил та його ізомери, гексил та його ізомери, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

15 Термін "необов'язково заміщений алкіл" стосується алкільної групи, необов'язково заміщеної одним або більшою кількістю замісників (наприклад, від 1 до 3 замісників, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками або від 1 до 2 замісників) у будь-якій наявній точці приєднання. Необмежуючі приклади таких замісників включають –гало, –ОН, первинні та вторинні аміді, $-O-C_{1-6}\text{алкіл}$, $-S-C_{1-6}\text{алкіл}$, гетероарил, арил, і т.п.

20 Термін "циклоалкіл" сам по собі або або як частина іншого замісника являє собою циклічну алкільну групу, що являє собою одновалентну, насичену або ненасичену гідрокарбоксільну групу, що має циклічну структуру. Циклоалкіл включає всі насичені або частково насичені (що включають 1 або 2 подвійні зв'язки) вуглеводневі групи, що мають циклічну структуру. Циклоалкільні групи можуть включати 3 або більше атомів вуглецю у кільці і, як правило, згідно з винаходом включають від 3 до 6 атомів. Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежені ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

25 Якщо, алкільні групи, як визначається, є дивалентними, тобто, з двома одинарними зв'язками для приєднання до двох інших груп, вони можуть називатись "алкіленовими" групами. Необмежуючі приклади алкіленових груп включають метилен, етилен, метилметилен, триметилен, пропілен, тетраметилен, етилетилен, 1,2-диметилетилен, пентаметилен і гексаметилен.

30 Загалом, алкіленові групи за цим винаходом переважно включають ту ж кількість вуглецевих атомів, що й їхні алкільні аналоги. Якщо присутній алкіленовий або циклоалкіленовий бірадикал, з'єднання з молекулярною структурою, частиною якої він є, може відбуватись через спільний атом вуглецю або через різні атоми вуглецю. Для ілюстрації цього застосовується зірочка з номенклатурними назвами цього винаходу, C_3 алкіленова група може бути, наприклад, $^*-CH_2CH_2CH_2^*$, $^*-CH(CH_2CH_3)^*$, або $^*-CH_2CH(CH_3)^*$. Аналогічним чином, C_3 циклоалкіленова група може бути



45 Термін "гетероцикл", як тут використовується, сам по собі або як частина іншої групи, стосується неароматичних, повністю насичених або частково ненасичених циклічних груп (наприклад, від 3- до 6-членних моноциклічних кільцевих систем), які мають щонайменше один гетероатом у щонайменше одному кільці, що містить вуглецевий атом. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може мати 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані серед атомів азоту, атомів кисню і/або атомів сірки. Необов'язково заміщена гетероциклічна сполука може стосуватись гетероциклічної сполуки, що має необов'язково один або більше замішувач (наприклад, від 1 до 4 замішувачів, або, наприклад, 1, 2, 3 або 4), вибраних серед тих, що були визначені вище для заміщеного алкілу.

55 Типові гетероциклічні групи ключають піперидиніл, азетидиніл, імідазоліл, імідазолідиніл, ізоксазолініл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тiazолідиніл, іzотiazолідиніл, піперидил,

сукцинімідил, 3H-індоліл, ізоіндолініл, хроменіл, ізохроманіл, ксантиніл, 2H-піроліл, 1-піролініл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідініл, 4H-хінолізініл, 4aH-карбазоліл, 2-оксопіперазиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, 2-піразолініл, 3-піразолініл, піраніл, дигідро-2H-піраніл, 4H-піраніл, 3,4-дигідро- 2H-піраніл, фталазиніл, оксетаніл, тіетаніл, 3-діоксоланіл, 1,3-діоксаніл, 2,5-діоксимідазолініл, 2,2,4-піперидоніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, 2-оксоазепініл, індолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, тіоморфолініл, тіоморфолініл сульфоксид, тіоморфолініл сульфон, 1,3-діоксоланіл, 1,4-оксатіаніл, 1,4-дитіаніл, 1,3,5-триоксаніл, 6H-1,2,5-тіадазиніл, 2H-1,5,2-дитіазиніл, 2H-оксоцініл, 1H-піролізініл, тетрагідро-1,1-диоксотієніл, N-формілпіперазиніл і морфолініл; зокрема, піролідініл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, діоксоланіл, діоксаніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тіазолідиніл, тетрагідропіраніл, і тетрагідрофураніл.

Термін "арил", як тут використовується, стосується поліненасиченої ароматичної групи, що має єдине кільце (тобто, феніл). Арил також включає частково гідрогенізовані похідні карбоциклічних систем, перелік яких тут наведено. Необмежуючі приклади арилу включають феніл, біфеніліл, біфеніленіл, 5- або 6-тетралініл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-азиленіл, 1- або 2-нафтил, 1-, 2-, або 3-інденіл, 1-, 2-, або 9-антріл, 1-2-, 3-, 4-, або 5-аценафтиленіл, 3-, 4-, або 5-аценафтеніл, 1-, 2-, 3-, 4-, або 10-фенантріл, 1- або 2-пенталеніл, 1, 2-, 3-, або 4-флуореніл, 4- або 5-інданіл, 5-, 6-, 7-, або 8-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, 1,4-дигідронафтил, 20 дибензоа [a, d]циклогептеніл, і 1-, 2-, 3-, 4-, або 5-піреніл; зокрема, феніл.

Арильне кільце може необов'язково бути заміщене одним або більше замісниками. "Необов'язково заміщений арил" стосується арилу, який має один або більше замісників (наприклад, від 1 до 5 замісників, наприклад, 1, 2, 3 або 4) у будь-якій наявній точці прикріплення, вибраних з-поміж тих, що були визначені вище для заміщеного алкілу.

У випадку, коли атом вуглецю в арильних групах заміщується гетероатомом, одержане в результаті цього кільце називається гетероарильним кільцем.

Термін "гетероарил", як тут використовується, сам по собі або як частина іншої групи, стосується, але не обмежена ними, ароматичних кілець з 5 і 6 атомами вуглецю, в яких один або більше атомів вуглецю можуть бути заміщені атомами кисню, азоту або сірки. Необмежуючі приклади таких гетероарилів, включають: піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тріазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, оксатріазоліл, тіатріазоліл, піридиніл, піримідил, піразиніл, піридазиніл, оксазиніл, діоксиніл, тіазиніл, тріазиніл, імідазо[2,1-b][1,3]тіазоліл, тієно[3,2-b]фураніл, тієно[3,2-b]тіофеніл, тієно[2,3-d][1,3]тіазоліл, тієно[2,3-d]імідазоліл, тетразола[1,5-a]піридиніл, індоліл, індолізініл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, ізобензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, 1,3-бензоксазоліл, 1,2-бензізоксазоліл, 2,1- бензізоксазоліл, 1,3-бензотіазоліл, 1,2-бензоізотіазоліл, 2,1-бензоізотіазоліл, бензотріазоліл, 1,2,3-бензоксадіазоліл, 2,1,3-бензоксадіазоліл, 1,2,3-бензотіадиазоліл, 2,1,3-бензотіадиазоліл, тієнопіридиніл, пуриніл, імідазо[1,2-a]піридиніл, 6-оксо-піридазин-1(6H)-іл, 2-оксопіридин-1(2H)-іл, 6-оксо-піридазин-1(6H)-іл, 2-оксопіридин-1(2H)-іл, 1,3-бензодіоксоліл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, 7-азаіндоліл, 6-азаіндоліл, 5-азаіндоліл, 4- азаіндоліл.

"Факультативно заміщений гетероарил" стосується гетероарилу, який має необов'язково один або більше замісників (наприклад, від 1 до 4 замісників, наприклад, 1, 2, 3 або 4), вибраних серед тих, що визначені вище для заміщеного алкілу.

Термін "гало" або "галоген" як група або частина групи є загальним для фтору, хлору, броду або йоду, а також для будь-якого їх прийнятного ізотопу.

Щоразу, коли термін "заміщений" використовується у цьому винаході, він означає, що один або більше атомів водню на атомі, вказаному у формулюванні з використанням "заміщений", заміщуються шляхом відбору з-поміж зазначеної групи, за умови, що нормальна валентність зазначених атомів не перевищена, і що заміщення призводить до хімічно стійкої сполуки, тобто сполуки, яка є достатньо стійкою, щоб витримати виділення до прийнятного ступеня чистоти з реакційної суміші та виготовлення терапевтичного і/або діагностичного засобу.

У випадку, коли групи можуть бути необов'язково заміщені, такі групи можуть бути заміщені один раз або більше, і, переважно, один раз, двічі або тричі. Замісники можуть бути вибрані з переліку, що наведений вище для заміщеного алкілу.

Як тут використовується, терміни, такі як "алкіл, арил або циклоалкіл, кожен необов'язково заміщений" або "алкіл, арил або циклоалкіл, необов'язково заміщений" стосуються необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу та необов'язково заміщеного циклоалкілу.

Узагальнюючи наведене вище, фахівцеві з досвідом роботи в галузі чітко зрозуміло, що

сполуки за винаходом можуть існувати у формі різних ізомерів і/або таутомерів, включаючи, але не обмежуючись ними, геометричні ізомери, конформаційні ізомери, E/Z-ізомери, стереохімічні ізомери (тобто, енантіомери та діастереоізомери) та ізомери, що відповідають наявності тих же замісників у різних положеннях кілець, присутніх у сполук за винаходом. Всі такі можливі ізомери, таутомери та їх суміші включені в обсяг цього винаходу.

Крім того, винахід включає мічені ізотопами сполуки і солі, що є ідентичні сполукам формули (I), але в дійсності відрізняються від них тим, що один або більше атомів заміщуються атомом, що має атомну масу або масове число, відмінну від атомної маси або масового числа, які здебільшого були виявлені у природі. Прикладами ізоотопів, які можуть бути включені у сполуки формули (I), є ізотопи водню, вуглецю, азоту, фтору, такі як ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{14}C , ^{15}O і ^{18}F . Такі мічені ізотопами сполуки формули (I) застосовуються у тестах для визначення розподілу ліків у тканинному субстраті. Наприклад, зокрема, ізотопи ^{11}C і ^{18}F використовуються в ПЕТ (позитрон-емісійній томографії). ПЕТ застосовується при візуалізації мозку. Сполуки формули (I), мічені ізотопами, здебільшого можуть бути одержані шляхом застосування методик, розкритих нижче, шляхом заміщення легко доступних реагентів, не мічених ізотопами, на реактиви, мічені ізотопами.

Використовуваний у цьому винаході термін "сполуки за винаходом" або аналогічний термін включає сполуки загальної Формули I і будь-яку їх підгрупу. Цей термін також стосується сполук, представлених у Таблиці 1, їх похідних, N-оксидних форм, солей, сольватів, гідратів, стереоізомерних форм, суміші рацематів, таутомерних форм, оптичних ізомерів, аналогів, проліків, естерів та метаболітів, а також їх кватернізованих азотних аналогів. Термін N-оксидні форми вказаних сполук включають сполуки, в яких один або декілька атомів азоту окиснюються до так званих N-оксидів.

Як використовується у цьому описі та формулі винаходу, що додається, форма однини "a", "an", та "the" включає й значення у множині, якщо з контексту чітко не впливає протилежне. Як приклад, термін "сполука" означає одну сполуку або більше, ніж одну сполуку.

Описані тут терміни та інші терміни, що використовуються у цьому описі, добре відомі фахівцям у цій галузі.

Переважно, сполуки формули I визначаються вище як такі, що

A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо A_1 являє собою C, то $A_2 \in \text{N}$; і де, якщо A_2 являє собою C, то $A_1 \in \text{N}$.

Краще, якщо A_1 являє собою N і A_2 являє собою C. Альтернативно, A_2 являє собою N і A_1 являє собою C.

Переважно, R_1 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу.

R_1 вибирають з -H, -гало, - C_{1-6} алкілу, -O- C_{1-6} алкілу, -(C=O)-R₄, і -CN; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 групами -OH;

Навіть краще, якщо R_1 являє собою -H.

Переважно, R_2 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -(C=O)- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-O- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂- C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄.

Краще, якщо R_2 вибирають з -H і - C_{1-6} алкілу; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -NR₁₃R₁₄.

Навіть ще краще, якщо $R_2 \in \text{H}$.

Переважно, R_3 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -(C=O)- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-O- C_{1-6} алкіл, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂- C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄.

Краще, якщо R_3 вибирають з -H і - C_{1-6} алкілу;

Навіть ще краще, якщо R_3 являє собою H.

Переважно, R_4 вибирають з -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -NR₁₇R₁₈, -Het₄.

Краще, якщо R_4 являє собою -NR₁₇R₁₈;

Переважно, кожен з R_5 і R_7 є незалежно вибраний з -H, -гало, - C_{1-6} алкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -Het₅, -Ar₁, - C_{3-6} циклоалкіл, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂- C_{1-6} алкіл, -(C=O), -(C=O)- C_{1-6} алкіл, -O-(C=O)- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-O- C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -Het₅, -NR₂₃R₂₄.

Краще, якщо кожен з R_5 і R_7 незалежно вибирають з -H, - C_{1-6} алкілу; де кожен вказаний C_{1-6}

алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, і $-NR_{23}R_{24}$;

Навіть ще краще, якщо кожен R_5 і R_7 є –H.

Переважно, R_6 вибирають з $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)$, $-(C=S)$, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=S)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{2-6}$ алкеніл, $-(C=S)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=S)-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{1-6}$ алкіл- $(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $NR_{33}(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $NR_{33}(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-SO_2-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=S)-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=S)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$, $-(C=S)-Ar_6$, $-(C=O)-NR_{31}(C=O)-R_{32}$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –ОН, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, $-Het_5$, $-NR_{25}R_{26}$.

Краще, якщо R_6 вибирають з $-SO_2$, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{1-6}$ алкіл- $(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-SO_2-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –ОН, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-Het_5$, $-NR_{25}R_{26}$.

Навіть ще краще, якщо R_6 вибирають з $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкіл, і $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 групами $-NR_{25}R_{26}$.

Переважно, R_8 вибирають з $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$, $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$, $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$, $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$.

Краще, якщо R_8 є $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$.

Переважно кожен з R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} і R_{40} незалежно вибраний з –H, –гало, –O, –ОН, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл або $-Het_1$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з гало, –ОН, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-Het_6$, $-Ar_5$.

Краще, якщо кожен з R_{13} , R_{14} , R_{17} , R_{18} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{31} , R_{32} , R_{34} , і R_{35} незалежно вибраний з –H, $-C_{1-6}$ алкілу, і $-C_{3-6}$ циклоалкілу.

Навіть ще краще, якщо кожен R_{25} і R_{26} , незалежно вибрані з H, і $-C_{1-6}$ алкілу; а кожен R_{31} і R_{32} є –H.

Переважно, X_1 вибирають з $-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-S-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-$, $-NR_3-(C=O)-$, $-NR_3-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл- NR_3-C_{1-6} алкіл-, $-SO_2-NR_3$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –ОН, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_{37}R_{38}$.

Краще, якщо X_1 вибирають з $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_3-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл- NR_3-C_{1-6} алкіл-, $-SO_2-NR_3$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 групами $-C_{1-6}$ алкіл.

Навіть ще краще, якщо X_1 вибирають з $-O-C_{1-6}$ алкілу і $-NR_3-C_{1-6}$ алкілу.

Переважно, X_2 вибирають з $-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл- $O-C_{1-6}$ алкіл-, $-S-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NR_2$ -, $-NR_2-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_2$ -, $-SO_2-NR_2$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –ОН, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_{39}R_{40}$.

Краще, якщо X_2 вибирають з $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-S-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_2-C_{1-6}$ алкіл-.

Навіть ще краще, якщо X_2 являє собою $-NR_2-C_{1-6}$ алкіл-.

Переважно, B вибирають з $-(C=O)-$, $-(C=N)-R_{39}$ -, $-(SO_2)-$, $-(C=O)-NR_5$ -, $-(C=S)-NR_5$ -, $-NR_5-(C=O)-NR_7$ -, $-NR_5-(C=S)-NR_7$ -, $-SO_2-NR_5$ -, $-NR_6$ -, $-NR_5-(C=O)-O$ -, $-NR_5-(C=S)-O$ -, $-CHR_8$ -.

Краще з $-(C=O)-NR_5$ -, $-NR_5-(C=O)-NR_7$ -, $-SO_2-NR_5$ -, $-NR_6$ -, $-NR_5-(C=O)-O$ -, $-CHR_8$ -.

Навіть ще краще, якщо B вибирають з $-(C=O)-NR_5$ -, і $-NR_6$ -.

Переважно, кожен з Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , Ar_5 , і Ar_6 незалежно являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , і Ar_5 необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-NR_{19}R_{20}$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу.

Краще, якщо Ar_6 являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S.

Переважно, кожен з Het_1 , Het_2 , Het_3 , Het_4 , Het_5 , і Het_6 незалежно являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується від 1-3 замісниками, вибраними з –гало, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, $-NR_{21}R_{22}$; кожен вказаний $-C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 –гало.

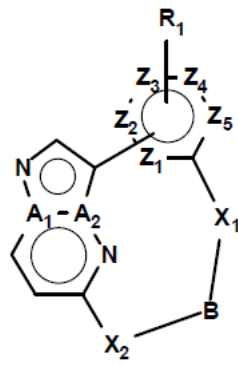
Краще, якщо Het_5 являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується від 1 до 3 $-C_{1-6}$ алкіл; кожен вказаний $-C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3

3 –гало.

Переважно, кожен з Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N.

Краще, якщо кожен з Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і Z_5 є C.

У конкретному варіанті здійснення, цей винахід розкриває сполуки формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксид або сольват.



Де один або більше наступних позначень застосовуються:

A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо A_1 є C, то A_2 є N; і де, якщо A_2 являє собою C, то A_1 є N;

R_1 вибирають з –H, –гало, –OH, – C_{1-6} алкіл, – C_{3-6} циклоалкіл, –O– C_{1-6} алкіл, –S– C_{1-6} алкіл, –NR₉R₁₀, –(C=O)–R₄, –SO₂–R₄, –CN, –NR₉–SO₂–R₄, –Het₁; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –NR₁₁R₁₂, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу;

R_2 вибирають з –H, –гало, –OH, – C_{1-6} алкіл, – C_{3-6} циклоалкіл, –O– C_{1-6} алкіл, –S– C_{1-6} алкіл, –(C=O)– C_{1-6} алкіл, –(C=O)–O– C_{1-6} алкіл, –(C=O)–NR₂₇R₂₈, –Het₃, –(C=O)–Het₃, –SO₂– C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу, –Het₃, –Ar₂, –NR₁₃R₁₄;

R_3 вибирають з –H, –гало, –OH, – C_{1-6} алкіл, – C_{3-6} циклоалкіл, –O– C_{1-6} алкіл, –S– C_{1-6} алкіл, –(C=O)– C_{1-6} алкіл, –(C=O)–O– C_{1-6} алкіл, –Het₂, –(C=O)–Het₂, –(C=O)–NR₂₉R₃₀, –SO₂– C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу, –NR₁₅R₁₆, –Het₂, –Ar₄;

R_4 вибирають з –гало, –OH, – C_{1-6} алкіл, –O– C_{1-6} алкіл, –S– C_{1-6} алкіл, –NR₁₇R₁₈, –Het₄;

кожен R_5 і R_7 незалежно вибраний з –H, –гало, – C_{1-6} алкіл, –O– C_{1-6} алкіл, –S– C_{1-6} алкіл, –Het₅, –Ar₁, – C_{3-6} циклоалкіл, –SO₂–Ar₃, –SO₂, –SO₂– C_{1-6} алкіл, –(C=O), –(C=O)– C_{1-6} алкіл, –O–(C=O)– C_{1-6} алкіл, –(C=O)–O– C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу, –Het₅, –NR₂₃R₂₄;

R_6 вибирають з –SO₂, –SO₂– C_{1-6} алкіл, –(C=O), –(C=S), –(C=O)–O– C_{1-6} алкіл, –(C=S)–O– C_{1-6} алкіл, –(C=O)– C_{1-6} алкіл, –(C=O)– C_{2-6} алкеніл, –(C=S)– C_{1-6} алкіл, –(C=S)– C_{2-6} алкеніл, – C_{1-6} алкіл–(C=O)–NR₃₁R₃₂, – C_{1-6} алкіл–(C=S)–NR₃₁R₃₂, – C_{1-6} алкіл–NR₃₃(C=O)–NR₃₁R₃₂, – C_{1-6} алкіл–NR₃₃(C=S)–NR₃₁R₃₂, –SO₂– C_{3-5} циклоалкіл, –(C=O)– C_{3-5} циклоалкіл, –(C=S)– C_{3-5} циклоалкіл, –(C=O)–NR₃₁R₃₂, –(C=S)–NR₃₁R₃₂, –(C=O)–Het₅, –(C=S)–Het₅, –(C=O)–Ar₆, –(C=S)–Ar₆, –(C=O)–NR₃₁–(C=O)–R₃₂; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу, –Het₅, –NR₂₅R₂₆;

R_8 вибирають з –NR₃₄–(C=O)–R₃₅, –NR₃₆–(C=O)–NR₃₄R₃₅, –NR₃₄–(SO₂)–R₃₅, –NR₃₄–(C=O)–O–R₃₅, –O–(C=O)–NR₃₄R₃₅;

кожен з $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}$ і R_{40} незалежно вибраний з –H, –гало, –O, –OH, –O– C_{1-6} алкіл, – C_{1-6} алкіл, – C_{3-6} циклоалкіл або –Het₁; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу, –Het₆, –Ar₅;

X_1 вибирають з – C_{1-6} алкіл–, –O– C_{1-6} алкіл–, –S– C_{1-6} алкіл–, –(C=O)–, –NR₃–(C=O)–, –NR₃–(C=O)– C_{1-6} алкіл–, –(C=O)–NR₃– C_{1-6} алкіл–, –NR₃– C_{1-6} алкіл–, – C_{1-6} алкіл–NR₃– C_{1-6} алкіл–, –SO₂–NR₃–; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, – C_{1-6} алкілу, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу, –NR₃₇R₃₈;

X_2 вибирають з – C_{1-6} алкіл–, –O– C_{1-6} алкіл–, –O– C_{1-6} алкіл–O– C_{1-6} алкіл–, –S– C_{1-6} алкіл–, –(C=O)–, –(C=O)–NR₂–, –NR₂– C_{1-6} алкіл–, –NR₂–, –SO₂–NR₂–; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, – C_{1-6} алкілу, –O– C_{1-6} алкілу, –S– C_{1-6} алкілу, –NR₃₉R₄₀;

V вибирають з –(C=O)–, –(C=N)–R₃₉–, –(SO₂)–, –(C=O)–NR₅–, –(C=S)–NR₅–, –NR₅–(C=O)–NR₇–, –NR₅–

(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

Кожен з Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, і Ar₆ являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄ і Ar₅ необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -NR₁₉R₂₀, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу;

кожен Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅ і Het₆ являє собою незалежно 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -галo, -C₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -NR₂₁R₂₂; кожен вказаний -C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -галo;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

У іншому конкретному варіанті здійснення, цей винахід розкриває сполуки Формули I, де застосовуються одне або більше наступних визначень:

A₁ і A₂ вибирають з C і N; де, якщо A₁ являє собою C, то A₂ є N; і де, якщо A₂ являє собою C, то A₁ є N;

R₁ вибирають з -H, -галo, -C₁₋₆алкіл, -O-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-R₄ і -CN; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3-OH;

R₂ вибирають з -H і -C₁₋₆алкілу; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -NR₁₃R₁₄;

R₃ вибирають з -H і -C₁₋₆алкілу;

R₄ становить -NR₁₇R₁₈;

кожен R₅ і R₇ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галo, і -NR₂₃R₂₄;

R₆ вибирають з -SO₂, -(C=O)-O-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₂₋₆алкеніл, -C₁₋₆алкіл-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=O)-Ar₆; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -галo, -OH, -OC₁₋₆алкілу, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ являє собою -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

кожен з R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁, R₃₂, R₃₄, і R₃₅ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкіл та -C₃₋₆циклоалкіл;

X₁ вибирають з -O-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-NR₃-C₁₋₆алкіл, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -SO₂-NR₃; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 групами -C₁₋₆алкілу;

X₂ вибирають з -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-;

B вибирають з -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-;

Ar₆ являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S;

Het₅ - це 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно один від одного заміщується від 1 до 3 -C₁₋₆алкіл; кожен вказаний -C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -галo;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N

У ще одному іншому конкретному варіанті здійснення, цей винахід розкриває сполуки Формули I, де застосовуються одне або більше наступних визначень:

A₁ являє собою N, а A₂ - C;

кожен з R₁, R₂, R₃ і R₅ є -H;

R₆ вибирають з -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, і -(C=O)-NR₃₁R₃₂; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщується від 1 до 3-NR₂₅R₂₆;

кожен з R₂₅ і R₂₆ - незалежно вибраний з -H, і -C₁₋₆алкілу;

кожен з R₃₁ і R₃₂ являє собою -H

X₁ вибирають з -O-C₁₋₆алкіл і -NR₃-C₁₋₆алкіл-;

X₂ являє собою -NR₂-C₁₋₆алкіл-;

B вибирають з -(C=O)-NR₅-, і -NR₆-;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C

Зокрема, X₁ і X₂, як тут використовується, представляють собою бірадикали, які, взяті разом з радикалами, з якими вони з'єднуються, утворюють макроциклічну піразолопіримідинову сполуку. Вказані бірадикали можуть бути представлені в будь-якому з обох напрямків макроциклічної піразолопіримідинової сполуки, однак вони переважно присутні у напрямку, що описується нижче:

Стосовно формули I:

X_1 вибирають з переліку, що містить $^*C_{1-6}$ алкіл-, $^*O-C_{1-6}$ алкіл-, $^*S-C_{1-6}$ алкіл-, $^*(C=O)-$, $^*NR_3-(C=O)-$, $^*NR_3-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл-, $^*(C=O)-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $^*NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $^*C_{1-6}$ алкіл- NR_3-C_{1-6} алкіл-, $-SO_2-NR_3^*$, де вказані бірадикалі є переважно прикріплені до арильної або гетероарильної функціональної групи через *;

5 X_2 вибирають з $^*C_{1-6}$ алкіл-, $^*O-C_{1-6}$ алкіл-, $^*S-C_{1-6}$ алкіл-, $^*(C=O)-$, $-(C=O)-NR_2^*$, $^*NR_2-C_{1-6}$ алкіл-, $^*NR_2^*$, $-SO_2-NR_2^*$; де вказані бірадикалі переважно прикріплюються до піразолопіримідинової функціональної групи через *;

10 У кращому варіанті здійснення, цей винахід розкриває сполуки формули I або її стереоізомери, таутомери, рацемати, метаболіти, про- або передліки, солі, гідрати, N-оксидні форми або сольвати, де

A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо A_1 являє собою C, то $A_2 \in N$; і де, якщо A_2 являє собою C, то $A_1 \in N$;

15 R_1 вибирають з -H, -гало, -OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-SO_2-R_4$, -CN, $-NR_9-SO_2-R_4$, -Het₁; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу;

20 R_2 вибирають з -H, -гало, -OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-NR_{27}R_{28}$, -Het₃, $-(C=O)-Het_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, -Het₃, $-Ar_2$, $-NR_{13}R_{14}$;

R_3 вибирають з -H, -гало, -OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, -Het₂, $-(C=O)-Het_2$, $-(C=O)-NR_{29}R_{30}$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, $-NR_{15}R_{16}$, -Het₂, $-Ar_4$;

25 R_4 вибирають з -гало, -OH, $-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, $-NR_{17}R_{18}$, -Het₄; кожен з R_5 і R_7 незалежно вибраний з -H, -гало, $-C_{1-6}$ алкіл, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-S-C_{1-6}$ алкіл, -Het₅, $-Ar_1$, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-SO_2-Ar_3$, $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)$, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-O-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкілу, -Het₅, $-NR_{23}R_{24}$;

30 R_6 вибирають з $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)$, $-(C=S)$, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=S)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{2-6}$ алкеніл, $-(C=S)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=S)-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{1-6}$ алкіл- $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $NR_{33}(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}$ алкіл- $NR_{33}(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-SO_2-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=S)-C_{3-5}$ циклоалкіл, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=S)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$, $-(C=S)-Ar_6$, $-(C=O)-NR_{31}-(C=O)-R_{32}$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-SC_{1-6}$ алкіл, -Het₅, $-NR_{25}R_{26}$;

35 R_8 вибирають з $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$, $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$, $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$, $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$;

40 кожен з R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} і R_{40} незалежно вибраний з -H, -гало, -O, -OH, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл або -Het₁; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, -Het₆, $-Ar_5$;

45 X_1 вибирають з $-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-S-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-$, $-NR_3-(C=O)-$, $-NR_3-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_3-C_{1-6}$ алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл- NR_3-C_{1-6} алкіл-, $-SO_2-NR_3^*$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_{37}R_{38}$; де, якщо X_1 являє собою $-O-CH_2-$, то R_5 не є -H;

50 X_2 вибирають з $-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-O-C_{1-6}$ алкіл- $-O-C_{1-6}$ алкіл-, $-S-C_{1-6}$ алкіл-, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NR_2^*$, $-NR_2-C_{1-6}$ алкіл-, $-NR_2^*$, $-SO_2-NR_2^*$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_{39}R_{40}$;

В вибирають з $-(C=O)-$, $-(C=N)R_{39}$, $-(SO_2)-$, $-(C=O)-NR_5^*$, $-(C=S)-NR_5^*$, $-NR_5-(C=O)-NR_7^*$, $-NR_5-(C=S)-NR_7^*$, $-SO_2-NR_5^*$, $-NR_6^*$, $-NR_5-(C=O)-O-$, $-NR_5-(C=S)-O-$, $-CHR_8^*$;

55 кожен з Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , Ar_5 , і Ar_6 – це незалежно один від одного 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , і Ar_5 необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-NR_{19}R_{20}$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S-C_{1-6}$ алкілу;

60 кожен з Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, і Het₆ – це незалежно один від одного 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен

гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –C₁₋₆алкілу, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₂₁R₂₂; кожен вказаний –C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 –гало;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибирають з C і N.

5 У конкретному варіанті здійснення цей винахід розкриває сполуки формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

A₁ є N, а A₂ є C;

10 R₁ вибирають з –H, –OH, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –NR₉R₁₀, –SO₂–R₄, –CN, –NR₉–SO₂–R₄, –Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –NR₁₁R₁₂, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу;

R₂ вибирають з –H, –гало, –OH, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–NR₂₇R₂₈, –Het₃, –(C=O)–Het₃, –SO₂–C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –Het₃, –Ar₂, –NR₁₃R₁₄;

15 R₃ вибирають з –H, –гало, –OH, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл, –Het₂, –(C=O)–Het₂, –(C=O)–NR₂₉R₃₀, –SO₂–C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₁₅R₁₆, –Het₂, –Ar₄;

20 R₄ вибирають з –гало, –OH, –C₁₋₆алкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –NR₁₇R₁₈, –Het₄; кожен з R₅ і R₇ незалежно вибраний з –H, –гало, –C₁₋₆алкіл, –OC₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –Het₅, –Ar₁, –C₃₋₆циклоалкіл, –SO₂–Ar₃, –SO₂, –SO₂–C₁₋₆алкіл, –(C=O), –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –O–(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –Het₅, –NR₂₃R₂₄;

25 R₆ вибирають з –SO₂, –(C=O), –(C=S), –(C=O)–O–C₁₋₆алкіл, –(C=S)–O–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₁₋₆алкіл, –(C=O)–C₂₋₆алкеніл, –(C=S)–C₁₋₆алкіл, –(C=S)–C₂₋₆алкеніл, –C₁₋₆алкіл–(C=S)–NR₃₁R₃₂, –C₁₋₆алкіл–NR₃₃(C=O)–NR₃₁R₃₂, –C₁₋₆алкіл–NR₃₃(C=S)–NR₃₁R₃₂, –SO₂–C₃₋₅циклоалкіл, –(C=S)–C₃₋₅циклоалкіл, –(C=S)–NR₃₁R₃₂, –(C=O)–Het₅, –(C=S)–Het₅, –(C=O)–NR₃₁–(C=O)–R₃₂; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –OH, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –Het₅, –NR₂₅R₂₆;

30 R₈ вибирають з –NR₃₆–(C=O)–NR₃₄R₃₅, –NR₃₄–(SO₂)–R₃₅, –NR₃₄–(C=O)–O–R₃₅, –O–(C=O)–NR₃₄R₃₅; кожен з R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ і R₄₀ незалежно вибраний з –H, –гало, –O, –OH, –O–C₁₋₆алкіл, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл або –Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –Het₆, –Ar₅;

35 X₁ вибирають з –C₁₋₆алкіл-, –O–C₁₋₆алкіл-, –S–C₁₋₆алкіл-, –(C=O)-, –NR₃–(C=O)-, –NR₃–(C=O)–C₁₋₆алкіл-, –(C=O)–NR₃–C₁₋₆алкіл-, –C₁₋₆алкіл–NR₃–C₁₋₆алкіл-, –SO₂–NR₃-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –C₁₋₆алкілу, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –NR₃₇R₃₈;

40 X₂ вибирають з –C₁₋₆алкіл-, –O–C₁₋₆алкіл-, –S–C₁₋₆алкіл-, –(C=O)-, –(C=O)–NR₂-, –NR₂–C₁₋₆алкіл-, –NR₂-, –SO₂–NR₂-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –OH, –C₁₋₆алкілу, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу, –NR₃₉R₄₀;

45 В вибирають з –(C=O)-, –(C=N)R₃₉-, –(SO₂)-, –(C=O)–NR₅-, –(C=S)–NR₅-, –NR₅–(C=O)–NR₇-, –NR₅–(C=S)–NR₇-, –SO₂–NR₅-, –NR₆-, –NR₅–(C=S)–O-, –CHR₈-;

кожен з Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, і Ar₆ – це незалежно 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, і Ar₅ необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –NR₁₉R₂₀, –C₁₋₆алкілу, –O–C₁₋₆алкілу, –S–C₁₋₆алкілу;

50 кожен з Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, і Het₆ є незалежно один від одного 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з –гало, –C₁₋₆алкілу, –OC₁₋₆алкілу, –SC₁₋₆алкілу, –NR₂₁R₂₂; кожен вказаний –C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 –гало;

55 кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

У конкретному варіанті здійснення цей винахід розкриває сполуки формули I або її стереоізомери, таутомери, рацемати, метаболіти, про- або передліки, солі, гідрати, N-оксидні форми або сольвати, де

A₁ є N і A₂ є C;

60 R₁ вибирають з –H, –OH, –C₁₋₆алкіл, –C₃₋₆циклоалкіл, –O–C₁₋₆алкіл, –S–C₁₋₆алкіл, –NR₉R₁₀, –SO₂–

R_4 , $-\text{CN}$, $-\text{NR}_9-\text{SO}_2-R_4$, $-\text{Het}_1$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкілу;

R_2 вибирають з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$, $-\text{Het}_3$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{Het}_3$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{Het}_3$, $-\text{Ar}_2$, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

R_3 вибирають з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{Het}_2$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{Het}_2$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{29}\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{SC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{Het}_2$, $-\text{Ar}_4$;

R_4 вибирають з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, $-\text{Het}_4$; кожен з R_5 і R_7 незалежно вибраний з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{OC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{Het}_5$, $-\text{Ar}_1$, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл, $-\text{SO}_2-\text{Ar}_3$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{SC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{Het}_5$, $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$;

R_6 вибирають з $-\text{SO}_2$, $-(\text{C}=\text{O})$, $-(\text{C}=\text{S})$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{2-6}$ алкеніл, $-(\text{C}=\text{S})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{S})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{S})-\text{C}_{2-6}$ алкеніл, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-(\text{C}=\text{S})-\text{C}_{3-5}$ циклоалкіл, $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{Het}_5$, $-(\text{C}=\text{S})-\text{Het}_5$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{31}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{32}$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{SC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{Het}_5$, $-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$;

R_8 вибирають з $-\text{NR}_{36}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$, $-\text{NR}_{34}-(\text{SO}_2)-\text{R}_{35}$, $-\text{NR}_{34}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{35}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$; Кожен з R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} і R_{40} незалежно вибраний з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл або $-\text{Het}_1$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{Het}_6$, $-\text{Ar}_5$;

X_1 вибирають з $-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NR}_3-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NR}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_3-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{NR}_3-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-\text{SO}_2-\text{NR}_3-$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$;

X_2 вибирають з $-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_2-$, $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-6}$ алкіл-, $-\text{NR}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_2-$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$;

B вибирають з $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{N})\text{R}_{39}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_5-$, $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_5-$, $-\text{NR}_5-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_7-$, $-\text{NR}_5-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_7-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_5-$, $-\text{NR}_6-$, $-\text{NR}_5-(\text{C}=\text{S})-\text{O}-$, $-\text{CHR}_8-$;

кожен Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , Ar_5 , і Ar_6 незалежно являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O , N і S ; кожен вказаний Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , і Ar_5 необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл;

Het_1 , Het_2 , Het_3 , Het_4 , Het_5 і Het_6 являє собою незалежно 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O , N і S , де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{OC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{SC}_{1-6}$ алкілу, $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$; кожен вказаний $-\text{C}_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 $-\text{гало}$;

кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 являє собою C .

У іншому конкретному варіанті здійснення цей винахід забезпечує сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, солі, гідрати, N-оксидні форми або сольвати, де

A_1 і A_2 вибирають з C і N ; де, якщо A_1 являє собою C , то A_2 $\neq \text{N}$; і де, якщо A_2 являє C , то $A_1 \in \text{N}$;

R_1 вибирають з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$, і $-\text{CN}$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3 $-\text{OH}$;

R_2 вибирають з $-\text{H}$ і $-\text{C}_{1-6}$ алкілу; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

R_3 вибирають з $-\text{H}$ і $-\text{C}_{1-6}$ алкілу;

R_4 являє собою $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$;

кожен R_5 і R_7 незалежно вибраний з $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, і $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$;

R_6 вибирають з $-\text{SO}_2$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{2-6}$ алкеніл, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл-

(C=O)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=O)-Ar₆; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -OC₁₋₆алкілу, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ є -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

5 кожен з R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁, R₃₂, R₃₄, і R₃₅ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкілу, і -C₃₋₆циклоалкілу;

X₁ вибирають з -O-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-(C=O)-C₁₋₆алкіл-, -(C=O)-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкіл-, -SO₂-NR₃-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщується від 1 до 3 групами -C₁₋₆алкіл;

10 X₂ вибирають з -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-;

В вибирають з -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-;

Ar₆ являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N та S;

15 Het₅ являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується від 1 до 3 -C₁₋₆алкіл; кожен вказаний -C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -гало;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.

20 У іншому конкретному варіанті здійснення цей винахід розкриває сполуки формули I її або стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де

A₁ є N і A₂ є C;

кожен з R₁, R₂, R₃ і R₅ являє собою -H;

25 R₆ вибирають з -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, і -(C=O)-NR₃₁R₃₂, де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3-NR₂₅R₂₆;

кожен R₂₅ і R₂₆ незалежно вибраний з -H, і -C₁₋₆алкілу;

кожен R₃₁ і R₃₂ є -H

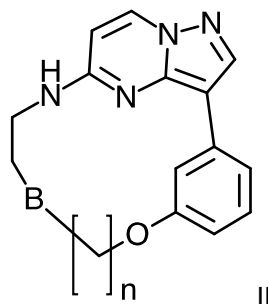
X₁ вибирають з -O-C₁₋₆алкілу і -NR₃-C₁₋₆алкілу-;

X₂ являє собою -NR₂-C₁₋₆алкіл-;

30 В вибирають з -(C=O)-NR₅-, і -NR₆-;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

У конкретному варіанті здійснення цей винахід розкриває сполуку формули II або її стереоізомери, таутомери, рацемати, метаболіти, про- або передліки, солі, гідрати, N-оксидні форми або сольвати, де



35

Де

В вибирають з -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-;

кожен R₅ і R₇ являє собою незалежно вибраний з -H, та -C₁₋₆алкілу; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало та, -NR₂₃R₂₄;

40 R₆ вибирають з -SO₂-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-O-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₂₋₆алкеніл, -C₁₋₆алкіл-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -OC₁₋₆алкілу, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ являє собою -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

45 кожен з R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁, і R₃₂, незалежно вибирають з -H і -C₁₋₆алкілу

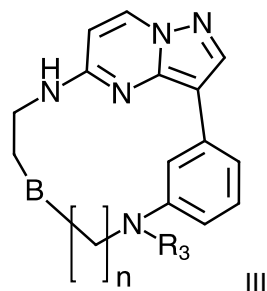
R₃₅ являє собою -C₃₋₆циклоалкіл;

Het₅ являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 групами -C₁₋₆алкіл; кожен вказаний -C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -гало;

50

В іншому конкретному варіанті здійснення цей винахід розкриває сполуку формули III або її

стереоізомери, таутомери, рацемати, метаболіти, про- або передліки, солі, гідрати, N-оксидні форми або сольвати, де



Де

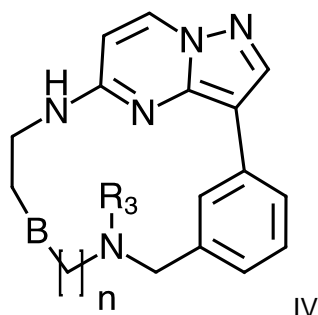
5 R_3 вибирають з $-H$, і $-C_{1-6}$ алкілу;

R_5 являє собою $-H$;

R_6 вибирають з $-(C=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкіл і $-OC_{1-6}$ алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3- OC_{1-6} алкілами

B вибирають з $-(C=O)-NR_5-$ і $-NR_6-$;

10 В іншому конкретному варіанті здійснення цей винахід розкриває сполуку формули IV або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, де



Де

15 R_3 вибирають з $-H$, і $-C_{1-6}$ алкіл;

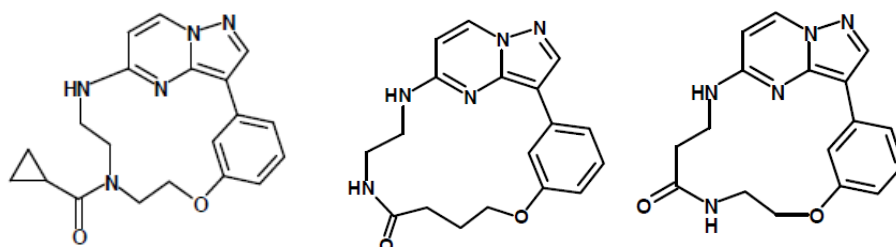
R_5 являє собою $-H$;

R_6 вибирають з $-(C=O)-C_{1-6}$ алкілу, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкілу; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-OC_{1-6}$ алкілу і $-NR_{25}R_{26}$

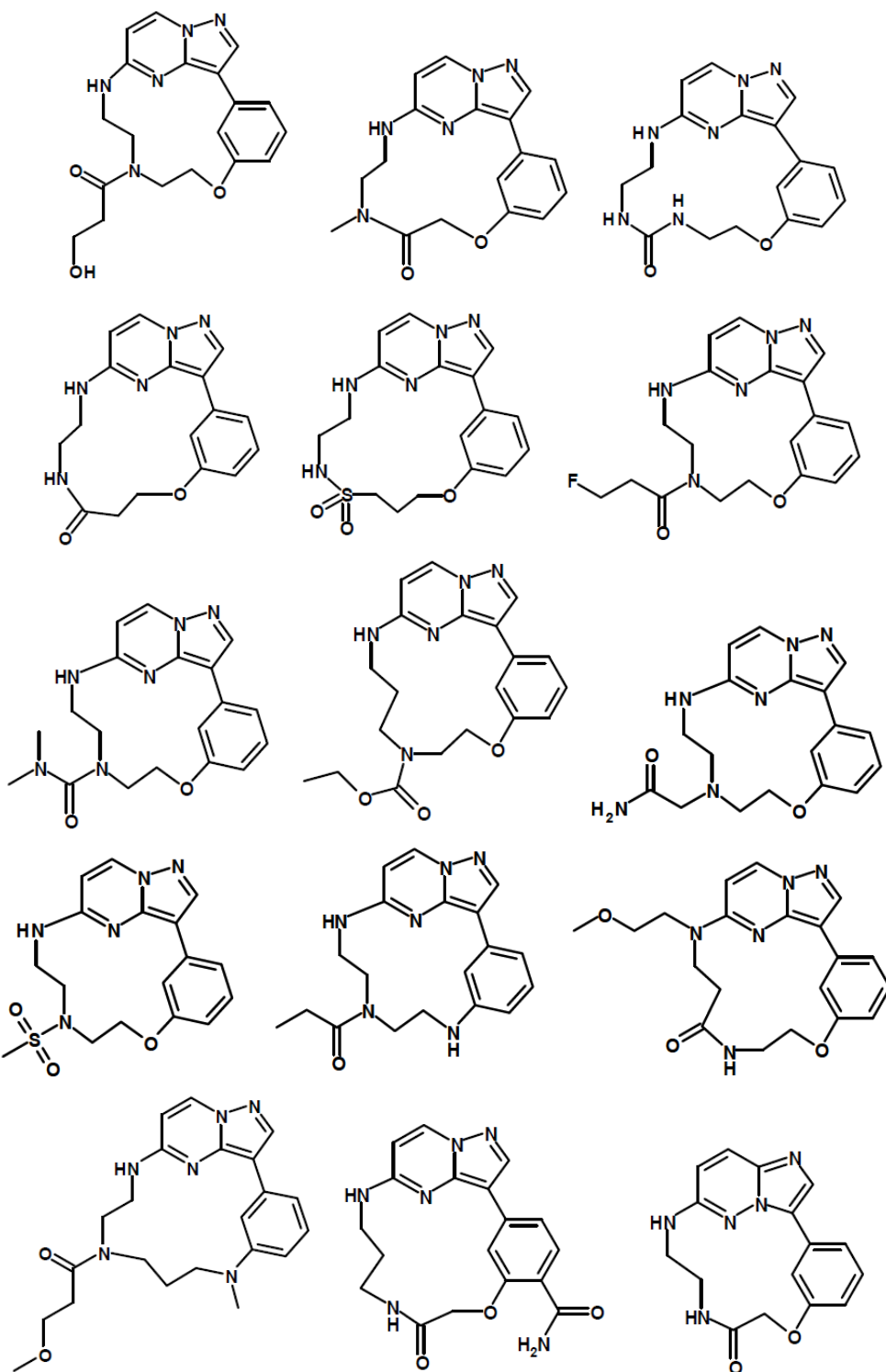
кожен R_{25} і R_{26} , є $-C_{1-6}$ алкіл;

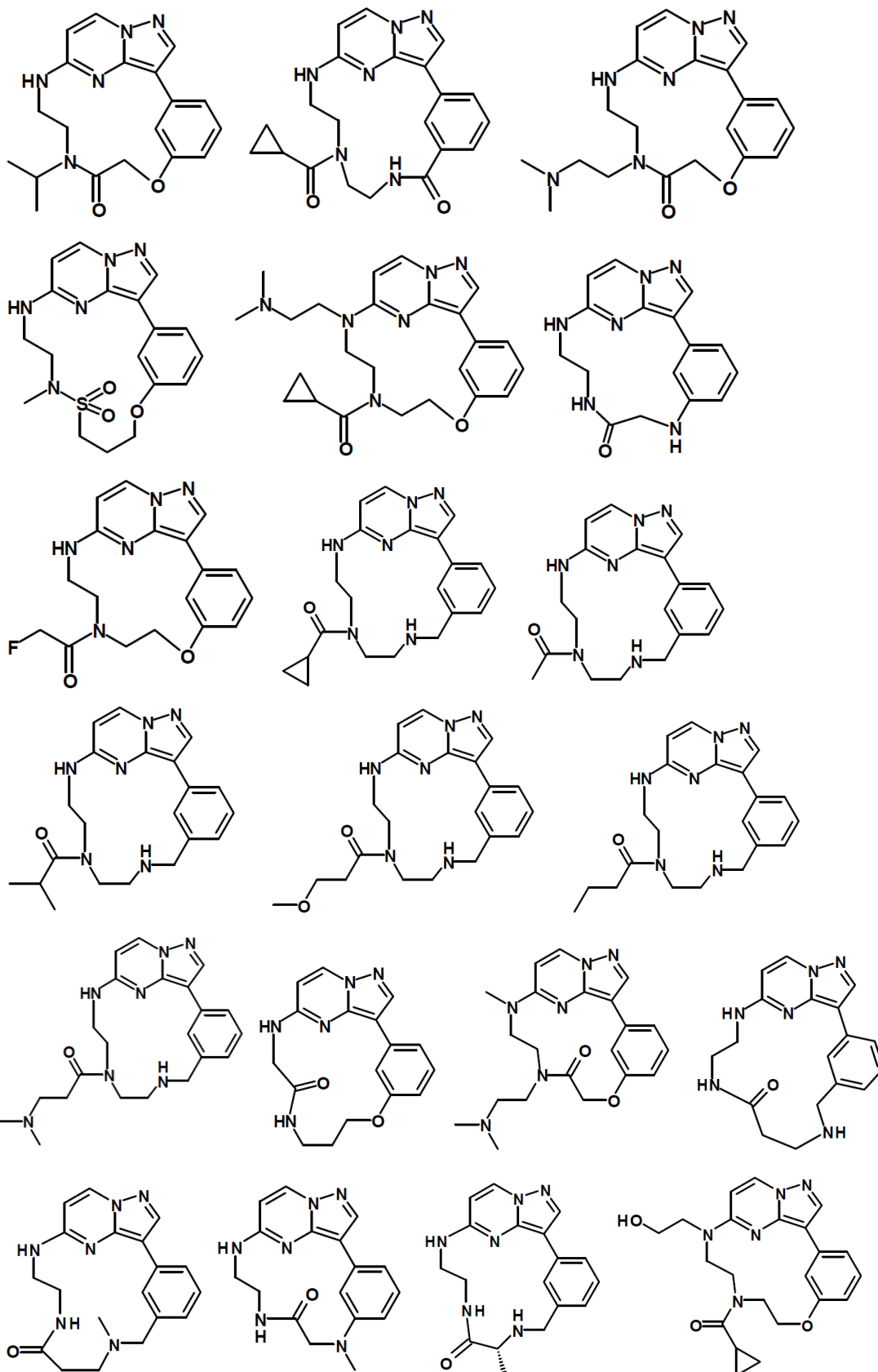
20 B вибирають з $-(C=O)-NR_5-$, і $-NR_6-$;

У ще одному конкретному варіанті здійснення, цей винахід забезпечує сполуку або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидну форму або сольват, вибрані з переліку, що містить:

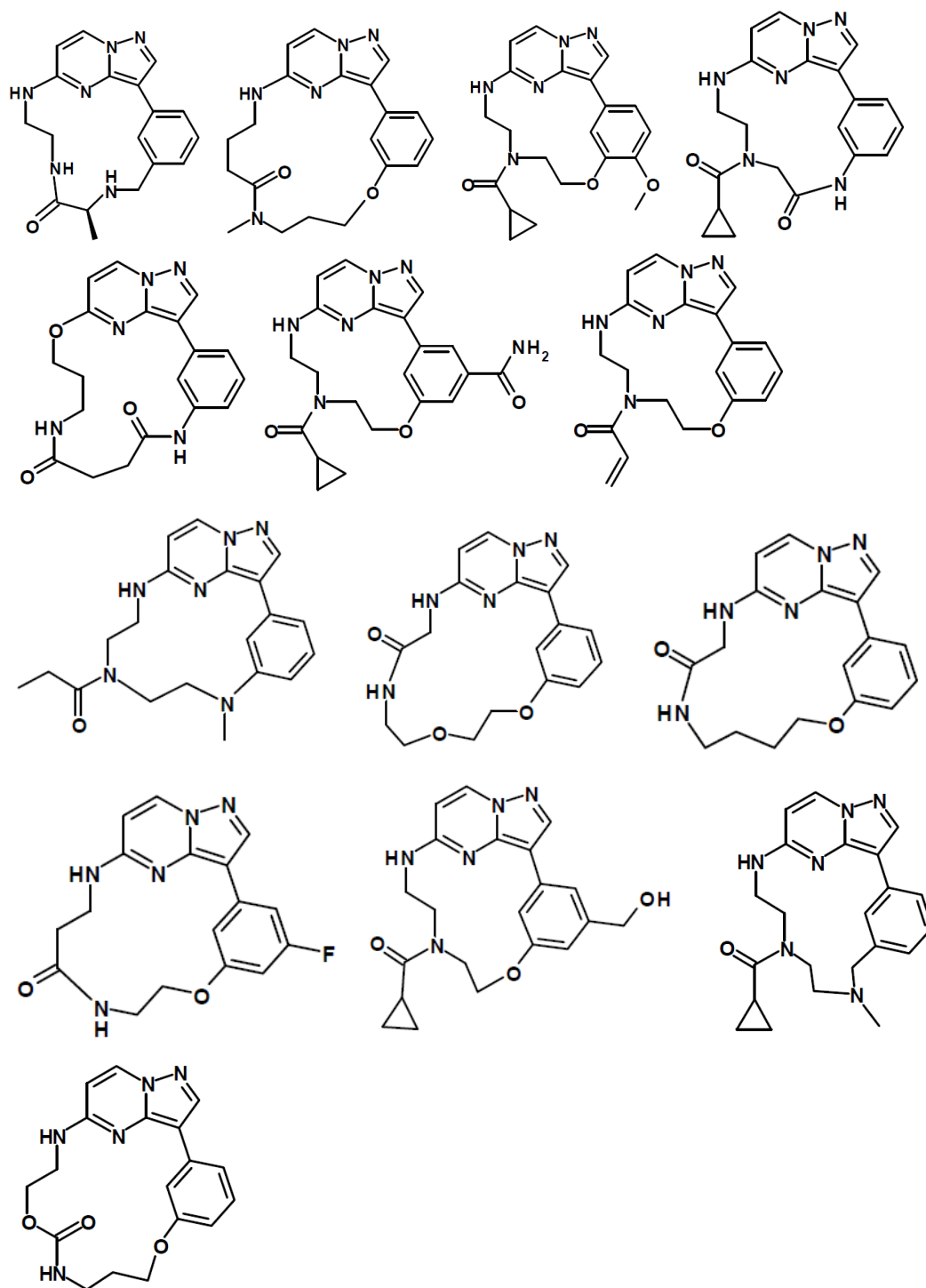


25



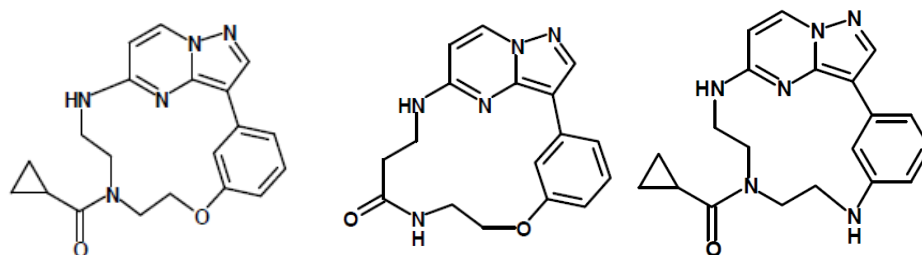


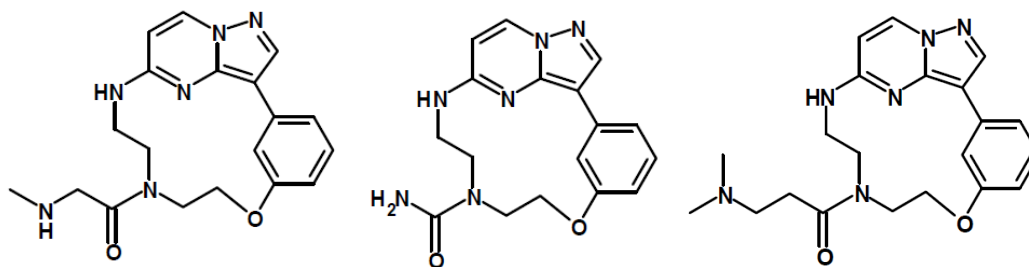
5



5

Зокрема, цей винахід розкриває сполуку, вибрану з переліку, який включає





Зокрема, у сполуках за винаходом, піразолопіримідинова функціональна група зв'язується з арильною або гетероарильною функціональною групою у положенні Z_1 або Z_2 , відповідно до нумерації, наведеної в Формулі I. Крім того, R_1 сполуки, згідно з винаходом, переважно зв'язується з арильною або гетероарильною групою у положенні Z_3 , Z_4 або Z_5 , відповідно до нумерації, наведеної у Формулі I.

Сполуки за цим винаходом можуть бути одержані за схемами реакцій, наведених у прикладах вище, однак фахівці з досвідом роботи у цій галузі збагнуть, що вони є лише ілюстративними для винаходу і що сполуки за цим винаходом можуть бути одержані шляхом застосування будь-яких стандартних процесів синтезу, які зазвичай використовуються фахівцями у галузі органічної хімії.

У кращому варіанті здійснення, сполуки за цим винаходом є корисними для застосування при лікуванні людини або у ветеринарній медицині, зокрема, для застосування в якості інгібіторів кіназ, зокрема, для інгібування LRRK2 кінази.

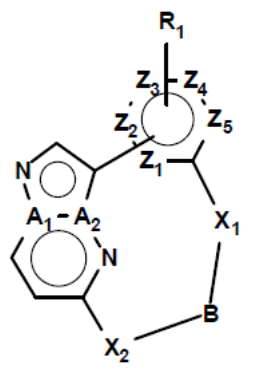
Цей винахід далі розкриває застосування сполуки, як визначено вище, або використання сполуки, яка містить вказану сполуку, як ліки для людини або для застосування у ветеринарії, зокрема, для попередження та/або для лікування неврологічних розладів, таких як, але не обмежуючись ними, хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера.

У кращому варіанті здійснення, винахід розкриває застосування сполуки, як визначено вище, або застосування сполуки, яка містить вказану сполуку, з метою попередження та/або лікування неврологічних розладів таких як, але не обмежуючись ними, хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера.

Цей винахід далі розкриває сполуку, як визначено вище, або композицію, що містить вказану сполуку, для застосування з метою попередження та/або лікування неврологічних розладів, таких як, але не обмежуючись ними, хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера.

Подальші варіанти здійснення даного винаходу детально викладені тут нижче у вигляді пронумерованих формулювань:

1. Сполука Формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, метаболіт, про- або передліки, сіль, гідрат, N-оксидна форма або сольват,



де

A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо $A_1 \in C$, то $A_2 \in N$; і де, якщо $A_2 \in C$, то $A_1 \in N$;

R_1 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу;

R_2 вибирають з -H, -гало, -OH, - C_{1-6} алкіл, - C_{3-6} циклоалкіл, -O- C_{1-6} алкіл, -S- C_{1-6} алкіл, -(C=O)- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-O- C_{1-6} алкіл, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂- C_{1-6} алкіл; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O- C_{1-6} алкілу, -S- C_{1-6} алкілу, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

R_3 вибирають з $-H$, $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiл$, $-C_{3-6}циклоалкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-O-C_{1-6}алкiл$, $-Het_2$, $-(C=O)-Het_2$, $-(C=O)-NR_{29}R_{30}$, $-SO_2-C_{1-6}алкiл$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-OC_{1-6}алкiлу$, $-SC_{1-6}алкiлу$, $-NR_{15}R_{16}$, $-Het_2$, $-Ar_4$;

5 R_4 вибирають з $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-NR_{17}R_{18}$, $-Het_4$; кожен з R_5 і R_7 незалежно вибраний з $-H$, $-галo$, $-C_{1-6}алкiл$, $-OC_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-Het_5$, $-Ar_1$, $-C_{3-6}циклоалкiл$, $-SO_2-Ar_3$, $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)$, $-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-O-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-O-C_{1-6}алкiл$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-OC_{1-6}алкiлу$, $-SC_{1-6}алкiлу$, $-Het_5$, $-NR_{23}R_{24}$;

10 R_6 вибирають з $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)$, $-(C=S)$, $-(C=O)-O-C_{1-6}алкiл$, $-(C=S)-O-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-(C=S)-C_{1-6}алкiл$, $-C_{1-6}алкiл-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}алкiл-(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}алкiл-NR_{33}(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-C_{1-6}алкiл-NR_{33}(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-C_{3-5}циклоалкiл$, $-(C=S)-C_{3-5}циклоалкiл$, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=S)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$, $-(C=S)-Ar_6$, $-(C=O)-NR_{31}(C=O)-R_{32}$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-OC_{1-6}алкiлу$, $-SC_{1-6}алкiлу$, $-Het_5$, $-NR_{25}R_{26}$;

15 R_8 вибирають з $-NR_{34}(C=O)-R_{35}$, $-NR_{36}(C=O)-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}(SO_2)-R_{35}$, $-NR_{34}(C=O)-O-R_{35}$, $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$;

кожен з R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} і R_{40} є незалежно вибраний з $-H$, $-галo$, $-O$, $-OH$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-C_{1-6}алкiл$, $-C_{3-6}циклоалкiл$ або $-Het_1$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-O-C_{1-6}алкiлу$, $-S-C_{1-6}алкiлу$, $-Het_6$, $-Ar_5$;

20 X_1 вибирають з $-C_{1-6}алкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-$, $-NR_3(C=O)-$, $-NR_3-C_{1-6}алкiл$, $-SO_2-NR_3$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiлу$, $-O-C_{1-6}алкiлу$, $-S-C_{1-6}алкiлу$, $-NR_{37}R_{38}$;

25 X_2 вибирають з $-C_{1-6}алкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NR_2$, $-NR_2-C_{1-6}алкiл$, $-NR_2$, $-SO_2-NR_2$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiлу$, $-O-C_{1-6}алкiлу$, $-S-C_{1-6}алкiлу$, $-NR_{39}R_{40}$;

30 V вибирають з $-(C=O)-$, $-(C=N)R_{39}$, $-(SO_2)-$, $-(C=O)-NR_5$, $-(C=S)-NR_5$, $-NR_5(C=O)-NR_7$, $-NR_5(C=S)-NR_7$, $-SO_2-NR_5$, $-NR_6$, $-NR_5(C=O)-O-$, $-NR_5(C=S)-O-$, $-CHR_8$;

кожен з Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , Ar_5 , і Ar_6 незалежно 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O , N і S ; кожен вказаний Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , і Ar_5 необов'язково та незалежно заміщуються 1-3 замісниками, вибраними з $-NR_{19}R_{20}$, $-C_{1-6}алкiлу$, $-O-C_{1-6}алкiлу$, $-S-C_{1-6}алкiлу$;

35 кожен з Het_1 , Het_2 , Het_3 , Het_4 , Het_5 , і Het_6 являє собою незалежно 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O , N і S , де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-C_{1-6}алкiл$, $-OC_{1-6}алкiл$, $-SC_{1-6}алкiл$, $-NR_{21}R_{22}$; кожен вказаний $-C_{1-6}алкiл$ необов'язково заміщується від 1 до 3 $-галo$;

40 кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N

2. Сполука, як її визначено у пункті 1 даного опису, де

A_1 і A_2 вибирають з C і N ; де, якщо A_1 являє собою C , то $A_2 \in N$; і де, якщо A_2 являє собою C , то $A_1 \in N$;

45 R_1 вибирають з $-H$, $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiл$, $-C_{3-6}циклоалкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-SO_2-R_4$, $-CN$, $-NR_9-SO_2-R_4$, $-Het_1$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщені 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-C_{1-6}алкiлу$, $-S-C_{1-6}алкiлу$;

50 R_2 вибирають з $-H$, $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiл$, $-C_{3-6}циклоалкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-O-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-NR_{27}R_{28}$, $-Het_3$, $-(C=O)-Het_3$, $-SO_2-C_{1-6}алкiл$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-O-C_{1-6}алкiлу$, $-S-C_{1-6}алкiлу$, $-Het_3$, $-Ar_2$, $-NR_{13}R_{14}$;

55 R_3 вибирають з $-H$, $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiл$, $-C_{3-6}циклоалкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-O-C_{1-6}алкiл$, $-Het_2$, $-(C=O)-Het_2$, $-(C=O)-NR_{29}R_{30}$, $-SO_2-C_{1-6}алкiл$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-OC_{1-6}алкiлу$, $-SC_{1-6}алкiлу$, $-NR_{15}R_{16}$, $-Het_2$, $-Ar_4$;

R_4 вибирають з $-галo$, $-OH$, $-C_{1-6}алкiл$, $-O-C_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-NR_{17}R_{18}$, $-Het_4$;

60 кожен з R_5 і R_7 незалежно вибраний з $-H$, $-галo$, $-C_{1-6}алкiл$, $-OC_{1-6}алкiл$, $-S-C_{1-6}алкiл$, $-Het_5$, $-Ar_1$, $-C_{3-6}циклоалкiл$, $-SO_2-Ar_3$, $-SO_2$, $-SO_2-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)$, $-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-O-(C=O)-C_{1-6}алкiл$, $-(C=O)-O-C_{1-6}алкiл$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкiл$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-галo$, $-OH$, $-OC_{1-6}алкiлу$, $-SC_{1-6}алкiлу$, $-Het_5$, $-NR_{23}R_{24}$;

- R_6 вибирають з $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})$, $-(\text{C}=\text{S})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-(C}=\text{O)-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-(C}=\text{S)-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-NR}_{33}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-NR}_{33}(\text{C}=\text{S})\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{3-5}\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-C}_{3-5}\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-Het}_5$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-Het}_5$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-Ar}_6$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-Ar}_6$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{31}\text{-}$
 5 $(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{32}$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{Het}_5$, $-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$;
- R_8 вибирають з $-\text{NR}_{34}(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{35}$, $-\text{NR}_{36}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{34}\text{R}_{35}$, $-\text{NR}_{34}(\text{SO}_2)\text{-R}_{35}$, $-\text{NR}_{34}(\text{C}=\text{O})\text{-O-R}_{35}$, $-\text{O-(C}=\text{O)-NR}_{34}\text{R}_{35}$;
- кожен з R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} ,
 10 R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} і R_{40} незалежно вибраний з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$ або $-\text{Het}_1$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{Het}_6$, $-\text{Ar}_5$;
- X_1 вибирають з $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл-}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл-}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_3\text{-}$, $-\text{NR}_3\text{-C}_{1-6}\text{алкіл-}$,
 15 $-\text{SO}_2\text{-NR}_3\text{-}$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$; де, якщо X_1 є $-\text{O-CH}_3\text{-}$, то R_5 не є $-\text{H}$;
- X_2 вибирають з $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл-}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл-}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_2\text{-}$, $-\text{NR}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкіл-}$,
 20 $-\text{NR}_2\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}_2\text{-}$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$;
- V вибирають з $-(\text{C}=\text{O})\text{-}$, $-(\text{C}=\text{N})\text{R}_{39}\text{-}$, $-(\text{SO}_2)\text{-}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_5\text{-}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-NR}_5\text{-}$, $-\text{NR}_5(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_7\text{-}$, $-\text{NR}_5(\text{C}=\text{S})\text{-NR}_7\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}_5\text{-}$, $-\text{NR}_6\text{-}$, $-\text{NR}_5(\text{C}=\text{O})\text{-O-}$, $-\text{NR}_5(\text{C}=\text{S})\text{-O-}$, $-\text{CHR}_8\text{-}$;
- кожен з Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , Ar_5 , і Ar_6 незалежно є 5- або 6-членним ароматичним гетероциклом, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O , N і S ; кожен вказаний Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 ,
 25 Ar_4 , і Ar_5 необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$;
- кожен з Het_1 , Het_2 , Het_3 , Het_4 , Het_5 , і Het_6 незалежно є 5- або 6-членним моноциклічним гетероциклом, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O , N та S , де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$; кожен вказаний $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково заміщується від 1 до 3 $-\text{гало}$;
- кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно вибирають з C і N .
3. Сполука, як її визначено у пункті 1 даного опису, де
 A_1 є N і A_2 є C ;
- 35 R_1 вибирають з $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-R}_4$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_9\text{-SO}_2\text{-R}_4$, $-\text{Het}_1$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$;
- R_2 вибирають з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{27}\text{R}_{28}$, $-\text{Het}_3$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-Het}_3$, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$,
 40 $-\text{OH}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{Het}_3$, $-\text{Ar}_2$, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;
- R_3 вибирають з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{Het}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-Het}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{29}\text{R}_{30}$, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$,
 45 $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{Het}_2$, $-\text{Ar}_4$;
- R_4 вибирають з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, $-\text{Het}_4$;
- кожен з R_5 і R_7 незалежно вибраний з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{Het}_5$, $-\text{Ar}_1$, $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$, $-\text{SO}_2\text{-Ar}_3$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{O-(C}=\text{O)-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-C}_{1-6}\text{алкіл}$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{Het}_5$, $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$;
- 50 R_6 вибирають з $-\text{SO}_2$, $-(\text{C}=\text{O})$, $-(\text{C}=\text{S})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-(C}=\text{S)-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-NR}_{33}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл-NR}_{33}(\text{C}=\text{S})\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-C}_{3-5}\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-Het}_5$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-Het}_5$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{31}(\text{C}=\text{O})\text{-R}_{32}$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{SC}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{Het}_5$, $-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$;
- 55 R_8 вибирають з $-\text{NR}_{36}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_{34}\text{R}_{35}$, $-\text{NR}_{34}(\text{SO}_2)\text{-R}_{35}$, $-\text{NR}_{34}(\text{C}=\text{O})\text{-O-R}_{35}$, $-\text{O-(C}=\text{O)-NR}_{34}\text{R}_{35}$;
- кожен з R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} і R_{40} незалежно вибраний з $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$ або $-\text{Het}_1$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{Het}_6$, $-\text{Ar}_5$;
- 60 R_1 вибирають з $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-R}_4$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_9\text{-SO}_2\text{-R}_4$, $-\text{Het}_1$; де кожен вказаний $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з $-\text{гало}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{алкілу}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{алкілу}$;

Het₆, -Ar₅;

X₁ вибирають з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -SO₂-NR₃-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₇R₃₈;

5 X₂ вибирають з -C₁₋₆алкіл-, -O-C₁₋₆алкіл-, -S-C₁₋₆алкіл-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₉R₄₀;

В вибирають з -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

10 кожен з Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, і Ar₆ незалежно є 5- або 6-членним ароматичним гетероциклом, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄ і Ar₅ необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -NR₁₉R₂₀-, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу;

15 кожен з Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, і Het₆ незалежно є 5- або 6-членним моноциклічним гетероциклом, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N та S, де кожен гетероцикл необов'язково та незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -NR₂₁R₂₂; кожен вказаний -C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -гало;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

20 4. Сполука, як її визначено у пункті 1 даного опису, де

A₁ і A₂ вибирають з C і N; де, якщо A₁ є C, то A₂ є N; і де, якщо A₂ є C, то A₁ є N;

R₁ вибирають з -H, -гало, -(C=O)-R₄;

R₂ вибирають з -H, -C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3 -O-C₁₋₆алкілами;

25 R₃ вибирають з -H, -C₁₋₆алкілу;

R₄ являє собою -NR₁₇R₁₈;

кожен R₅ і R₇ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкіл; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3 -гало;

30 R₆ вибирають з -SO₂-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-O-C₁₋₆алкіл, -(C=O)-C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл-(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-Het₅-, -(C=O)-Ar₆; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково та незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -OC₁₋₆алкілу

R₈ являє собою -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

кожен з R₁₇, R₁₈, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₃₅ незалежно вибраний з -H, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл;

X₁ вибирають з -O-C₁₋₆алкіл-, -NR₃-C₁₋₆алкіл-;

35 X₂ вибирають з -S-C₁₋₆алкіл-, -NR₂-C₁₋₆алкіл-;

В вибирають з -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-

Het₅ є 5- або 6-членним моноциклічним гетероциклом, що має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково заміщується від 1 до 3 -C₁₋₆алкілами; кожен вказаний -C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -гало;

40 Ar₆ являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N та S;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибирають з C і N.

5. Сполука, як її визначено у пункті 1 даного опису, де

A₁ і A₂ вибирають з C і N; де, якщо A₁ є C, то A₂ є N; і де, якщо A₂ є C, то A₁ є N;

45 R₁ і R₂ є -H;

кожен з R₅ і R₇ незалежно вибирають з -H і -C₁₋₆алкілу;

R₆ вибирають з -(C=O)-C₃₋₅циклоалкіл, -(C=O)-(CH₂)₂-OH;

X₁ являє собою -O-C₁₋₃алкіл-; де, якщо X₁ є -O-CH₃-, то R₅ не є -H;

X₂ являє собою -NR₂-C₁₋₆алкіл-;

50 В вибирають з -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-;

кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ являє собою C.

6. Сполука, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-5 даного опису, де піразолопіримідинова функціональна група зв'язується з арильною або гетероарильною функціональною групою у положенні Z₁ або Z₂, відповідно до нумерації, наведеної у Формулі I.

55 7. Сполука, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-6 даного опису, де R₁ зв'язується з арильною або гетероарильною функціональною групою у положенні Z₃, Z₄ або Z₅, відповідно до нумерації, наведеної у Формулі I.

8. Сполука, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-7 даного опису, для застосування в якості лікарських засобів для людини та для застосування у ветеринарії.

60 9. Застосування сполуки, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-7 даного опису, у

виробництві медикаментів для попередження, лікування та/або діагностики неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера.

10. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-7 даного опису, прийнятну для застосування в якості ліків для людини та для застосування у

5 вефіринарії.
11. Застосування сполуки, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-7 даного опису, або композиції, визначеної у пункті 10 опису, прийнятої для інгібування активності кінази; зокрема, LRRK2 кінази.

12. Застосування сполуки, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-7 даного опису, або композиції, визначеної у пункті 10 опису, для лікування та/або для діагностики неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера.

13. Спосіб для попередження та/або лікування неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера; де вказаний спосіб включає введення суб'єкту, що цього потребує, сполуки, як її визначено у будь-якому з пунктів 1-7 даного опису, або композиції, як

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

Сполуки формули (I), їх стереоізомери, таутомери, рацемати, метаболіти, про- або передліки, солі, гідрати, N-оксидні форми або сольвати є інгібіторами LRRK2-кіназної активності, таким чином, слід очікувати, що вони можуть знайти застосування у лікуванні

20 неврологічних розладів, включаючи хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, деменцію (включаючи деменцію з тільцями Леві та васкулярну деменцію), порушення пам'яті, пов'язані з віком, легкі когнітивні порушення, аргірофілію ядра, хворобу Піка, кортикобазальну дегенерацію, прогресуючий супрануклеарний параліч, спадкову фронтотемпоральну деменцію та паркінсонізм, пов'язаний з 17 хромосомою (FTDP-17), симптоми відміни/рецидиву, пов'язані з наркоманією, L-Допа індуковану дискінезію і рак нирок, молочної залози, легень, простати, а також гостру мієлогенну лейкемію (ГМЛ).

У контексті даного винаходу, лікування хвороби Паркінсона стосується лікування ідіопатичної хвороби Паркінсона та сімейної хвороби Паркінсона. В одному варіанті здійснення, сімейна хвороба Паркінсона включає пацієнтів, які експресують LRRK2-кіназу, що несе G2019S

30 мутацію або R1441G мутацію. Лікування хвороби Паркінсона може бути симптоматичним або таким, що змінює перебіг захворювання. В одному варіанті здійснення, лікування хвороби Паркінсона стосується симптоматичного лікування. Сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані для лікування пацієнтів, ідентифікованих як таких, що є сприйнятливими до прогресування важкої форми паркінсонізму, за допомогою однієї або більше ледь легких особливостей, асоційованих з прогресуванням захворювання, таких як родинний анамнез, порушення нюху, закріп, когнітивні порушення, пересування або біологічні показники прогресування захворювання, одержані завдяки застосуванню молекулярних, біохімічних, імунологічних технологій або технологій цифрової візуалізації. У цьому контексті, лікування може бути симптоматичним або таким, що змінює перебіг захворювання (модифікуюча терапія).

40 У контексті даного винаходу, лікування хвороби Альцгеймера стосується лікування ідіопатичної хвороби Альцгеймера та родинної хвороби Альцгеймера. Лікування хвороби Альцгеймера може бути симптоматичним або може бути таким, що змінює перебіг захворювання. В одному варіанті здійснення, лікування хвороби Альцгеймера передбачає симптоматичне лікування.

45 Аналогічно, лікування деменції (включаючи деменцію з тільцями Леві і васкулярну деменцію), порушення пам'яті, пов'язані з віком, легкі когнітивні розлади, аргірофілію ядра, хворобу Піка, кортикобазальну дегенерацію, прогресуючий супрануклеарний параліч, спадкову фронтотемпоральну деменцію та паркінсонізм, паркінсонізм, пов'язаний з хромосомою 17 (FTDP-7) і рак нирки, молочної залози, легенів, простати, а також гострої мієлогенної лейкемії (ГМЛ) може бути симптоматичним або таким, що змінює перебіг захворювання. В одному

50 варіанті здійснення, лікування деменції (включаючи деменцію з тільцями Леві та васкулярну деменцію), порушення пам'яті, пов'язані з віком, легкі когнітивні розлади, аргірофілію ядра, хворобу Піка, кортикобазальну дегенерацію, прогресуючий супрануклеарний параліч, спадкову фронтотемпоральну деменцію та паркінсонізм, пов'язаний з хромосомою 17 (FTDP-17), рак нирки, молочної залози, легенів, простати, а також гострої мієлогенної лейкемії (A L) стосується симптоматичного лікування.

У контексті даного винаходу, лікування симптомів відміни/рецидиву, пов'язані з наркоманією та L-Допа індукованою дискінезією, стосується симптоматичного лікування.

Таким чином, цей винахід також розкриває спосіб для попередження та/або лікування

60 неврологічних розладів, таких як, але не обмежуючись ними, хвороба Паркінсона та хвороба

Альцгеймера, вказаний спосіб включає застосування щодо суб'єкта, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, як тут визначено. Способи за цим винаходом можуть бути використані у цілій низці випадків, включаючи, наприклад, при доборі оптимального курсу лікування для пацієнта, у передбаченні ефективності лікування окремого пацієнта з використанням конкретного лікувального режиму, при оцінюванні ступеня прогресування захворювання, у моніторингу ефективності лікування, у визначенні прогнозу для окремих пацієнтів і в оцінюванні сприйнятливості особи до певного типу терапії.

У винаході окреме посилення зроблено на сполуки Формули I або будь-яку їх підгрупу, що в тесті інгібування LRRK2, описаному нижче, інгібують кіназну активність з величиною IC_{50} , меншою, ніж 10 мкМ, переважно меншою, ніж 1 мкМ, найкраще меншою, ніж 100 нМ.

Вказане інгібування може бути показано *in vitro* та/або *in vivo*, і при здійсненні *in vivo*, переважно відбувається у селективний спосіб, як визначено вище.

Термін "стан, опосередкований LRRK2-кіназою" або "захворювання", як тут використовується, означає будь-яке захворювання або інший небезпечний стан, при якому LRRK2-кіназа відіграє ключову роль. Термін "стан, опосередкований LRRK2-кіназою" або "захворювання" також означає ті захворювання та стани, симптоми яких полегшуються шляхом лікування за допомогою інгібітора LRRK2-кінази. Відповідно, інший варіант здійснення цього винаходу стосується лікування або зменшення серйозності одного або більше захворювань, у розвитку яких LRRK2-кіназа відіграє ключову роль.

Для застосування у фармацевтиці, сполуки за винаходом можуть бути використані як вільні кислоти або основи, та/або у формі фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних та/або основно-адитивних (напр., одержаних від нетоксичних органічних або неограничених кислот або основ), у вигляді гідрату, сольвату та/або комплексних солей, та/або у вигляді проліків або передліків, таких як естер. Як тут використовується, якщо не стверджується інше, термін "сольват" включає будь-яку комбінацію, яка може бути утворена сполукою за винаходом з прийнятним неорганічним розчинником (напр., гідрати) або органічним розчинником, таким як, але не обмежуючись ними, спирти, кетони, естери тощо. Такі солі, гідрати, сольвати тощо, та їх приготування є зрозумілими кваліфікованому фахівцеві; посилення зроблено, наприклад, на солі, гідрати, сольвати, тощо, описані в US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 і US-A-6,372,733.

Фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом, тобто у формі водо-, жиророзчинних або дисперсних продуктів, включають традиційні нетоксичні солі або четвертинні солі амонію, які утворюються, напр., від неорганічних або органічних кислот або основ. Прикладами таких кислотно-адитивних солей є ацетати, адипати, альгірати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, циклопентанпропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептонати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідроксиетансульфонат, лактати, малеати, метансульфонати, 2-нафтален-сульфонат, нікотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, тосілат і ундеканоат. Основні солі включають солі амонію, солі лужних металів, таких як солі натрію та калію, солі лужно-земельних металів, такі як солі кальцію та магнію, солі з органічними кислотами, такі як солі дициклогексиламіну, N-метил-D-глюкамін, і солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізин, тощо. Крім того, основні азотвмісні групи можуть бути кватернізовані за допомогою таких агентів, як нижчі алкілгаліди, таких як метил, етил, пропіл, бутил хлорид, броміди, йодиди; диалкіл сульфати типу диметилу, діетилу, дибутилу; і діамілсульфати, довголанцюгові галіди, такі як децил, лаурил, міристил і стеарил хлориди, броміди і йодиди, аралкілгаліди типу бензилу і фенетил-броміди та інші. Інші фармацевтично прийнятні солі включають сульфатну сіль етанолату і сульфатні солі.

Загалом, для фармацевтичного застосування, сполуки за винаходом можуть бути розроблені як фармацевтичні препарати або фармацевтичні композиції, що включають, щонайменше, одну сполуку за винаходом і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт (допоміжну речовину) та/або ад'ювант, і одну або більше фармацевтично активних сполук.

За допомогою необмежуваних прикладів, такі композиції можуть бути створені у формі, прийнятній для перорального застосування, для парентерального застосування (такі як внутрішньовенні, внутрішньом'язові або підшкірні ін'єкції або внутрішньовенні інфузії), для використання шляхом інгаляції, шкірного пластира, імплантата, супозиторіїв тощо. Такі прийнятні лікарські форми – які можуть бути твердими, напівтвердими або рідкими, залежно від способу застосування – а також способи та носії, розріджувачі та допоміжні речовини для використання

при їх приготуванні, мають бути зрозумілими для фахівців у цій галузі; посилання знову зроблено, наприклад, на US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 і US-A-6,372,733, а також на загальноновизнані посібники, такі як останнє видання Довідника Ремінгтона з фармацевтичних наук (Remington's Pharmaceutical Sciences).

Деякі кращі, але необмежуючі приклади таких препаратів включають таблетки, гранули, порошки, льодяники, саше, каше, еліксири, суспензії, емульсії, розчини, сиропи, аерозолі, мазі, креми, лосьйони, м'які та тверді желатинові капсули, супозиторії, очні краплі, стерильні ін'єкційні розчини та стерильні розфасовані порошки (які можуть бути відновлені перед використанням) для застосування у вигляді болюсної ін'єкції та/або для постійного введення, які можуть бути розроблені з носіями, ексципієнтами, розріджувачами, які прийнятні per se для таких препаратів, такі як лактоза, декстроза, сахароза, сорбітол, маннітол, крохмаль, гуміарабік, кальцію фосфат, альгірати, трагакант, желатин, кальцію силікат, мікрокристалічна целюлоза, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, целюлоза, (стерильна) вода, метилцелюлоза, метил- і пропілгдроксibenзоати, тальк, магнію стеарат, істівні олії, рослинні олії та мінеральні олії або прийнятні їх суміші. Препарати можуть необов'язково містити інші фармацевтично активні речовини (які зі сполукою за винаходом можуть призводити або ні до синергічної дії) та інші речовини, що зазвичай використовуються у фармацевтичних формах, такі як змащуючі засоби, зволожуючі засоби, емульгуючі та суспендуєчі засоби, диспергуючі засоби, дезінтегранти, наповнювачі, консерванти, підсолоджуючі засоби, ароматизатори, регулятори плинності, засоби, що регулюють вивільнення, і т.д. Композиції можуть бути виготовлені у такому вигляді, щоб забезпечувати швидке, стійке або уповільнене вивільнення активної сполуки(к), що в них містяться, наприклад, за допомогою ліпосом або гідрофільних полімерних матриксів, оснований на природних гелях або синтетичних полімерах. Для того щоб покращити розчинність та/або стійкість сполук фармацевтичної композиції згідно з винаходом, краще використовувати α -, β - або γ -циклодекстрини або їх похідні. Цікавий спосіб одержання сполук у поєднанні з циклодекстрином або його похідними було описано в EP-A-721,331. Зокрема, цей винахід охоплює фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки за винаходом з фармацевтично прийнятним циклодекстрином.

Крім того, косольвенти, такі як спирти, можуть покращувати розчинність та/або стійкість сполук. У процесі одержання водних композицій, додавання солей сполук за винаходом може бути більш прийнятним завдяки їх підвищеній розчинності у воді.

Для місцевого застосування, сполуки можуть переважно застосовуватись у формі аерозолей, мазей або трансдермальних пластрів або інших прийнятних форм для місцевого, трансдермального та/або інтрадермального застосування.

Конкретніше, композиції можуть бути одержані у фармацевтичних формах, які включають терапевтично ефективну кількість часточок, що складаються з твердої дисперсії сполук за винаходом, і один або більше фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

Термін "тверда дисперсія" визначає систему у твердому стані (на противагу рідкому або газоподібному стану), яка містить щонайменше два компоненти, де один компонент диспергований більшою або меншою мірою або навіть по всьому іншому компоненту або інших компонентах. Якщо вказана дисперсія компонентів є такою, що система у хімічному та фізичному відношеннях є однорідною або гомогенною у всьому об'ємі або складається з однієї фази, як визначено у термодинаміці, така тверда дисперсія називається "твердим розчином". Тверді розчини є кращими фізичними системами, яким слід надати перевагу, тому що її компоненти, як правило, вже є біодоступними для організмів, для яких вони призначені.

Крім того, прийнятним може бути одержання сполуки у вигляді наночасточок, які мають модифікатор поверхні, адсорбований на їх поверхні у кількості, що є достатньою для того, щоб підтримувати ефективний середній розмір часточок, що є меншим ніж 1000 нм. Прийнятні модифікатори поверхні можуть переважно бути вибрані серед відомих органічних і неорганічних фармацевтичних допоміжних речовин (ексципієнтів). Такі ексципієнти включають різноманітні полімери, олігомери з низькою молекулярною масою, природні продукти та сурфактанти. Кращі модифікатори поверхні включають неіонні та аніонні сурфактанти.

Ще інший цікавий спосіб одержання сполуки за винаходом включає фармацевтичну композицію, в якій сполуки включаються у гідрофільні полімери і ця суміш застосовується як покриття, що наноситься на численні маленькі кульки, забезпечуючи у такий спосіб композицію з високою біодоступністю, виготовлення якої може відбуватись у традиційний спосіб, і яка є прийнятною для приготування фармацевтичних лікарських засобів для перорального застосування. Існує ціла низка матеріалів, прийнятних для застосування як "серцевини" для цих кульок, за умови, що вказані матеріали є фармацевтично прийнятними і мають прийнятні розміри та стійкість. Прикладами таких матеріалів є полімери, неорганічні речовини, сахариди

та їхні похідні.

Препарати можуть бути одержані у спосіб, відомий *per se*, який здебільшого включає змішування щонайменше однієї сполуки за винаходом з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм, і, в разі потреби, у поєднанні з іншими фармацевтично активними сполуками, якщо необхідно, за стерильних умов. Посилання знову зроблено на US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 та US-A-6,372,733 та інші прототипи винаходу, згадані вище, а також на традиційні посібники, такі як останнє видання Довідника Ремінгтона з фармацевтичних наук (Remington's Pharmaceutical Sciences).

Фармацевтичні препарати за винаходом переважно є у одноразовій дозованій формі, і можуть бути відповідним чином упаковані, наприклад, у коробках, блістерах, віалах, пляшках, саше-пакетах, ампулах або в інших прийнятних ємностях для одноразової або багаторазових доз або контейнерах (які можуть належним чином бути етикетовані); необов'язково з однією або більше листівками, що містять інформацію про продукт та/або інструкції для застосування. Загалом, такі одноразові дози можуть містити від 1 до 1000 мг, і, як правило, від 5 до 500 мг, щонайменше, однієї сполуки за винаходом, напр., приблизно, 10, 25, 50, 100, 200, 300 або 400 мг на одиницю дози.

Сполуки можуть бути застосовані шляхом цілої низки способів, включаючи пероральний, ректальний, окулярний, трансдермальний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або інтраназальний способи, головним чином, залежно від конкретного препарату, що вводиться, і стану, який потрібно лікувати або попереджати, і перевага, як правило, надається пероральному та внутрішньовенному способам введення препарату. Щонайменше одна сполука за винаходом здебільшого вводиться в "ефективній кількості", що означає будь-яку кількість сполуки Формули або будь-якої її підгрупи, якої, після відповідного введення, є достатньо для досягнення бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту у особи, якій вона вводиться. Як правило, залежно від стану, який попереджається або лікується, та від способу введення, така ефективна кількість може бути між 0,01 до 1000 мг на кілограм ваги тіла пацієнта впродовж одного дня, частіше між 0,1 та 500 мг, так як між 1 і 250 мг, наприклад, приблизно 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 або 250 мг, на кілограм ваги тіла пацієнта впродовж одного дня, яка може бути застосована як одноразова щоденна доза, розділена на одну або більше денних доз, або значною мірою неперервна, напр., шляхом крапельної інфузії. Кількість (кількості), які мають бути введені, спосіб введення і подальший режим введення можуть бути визначені лікарем-клініцистом, залежно від чинників, таких як вік, стать і загальний стан пацієнта, природа та серйозність хвороби/симптомів, які потребують лікування. Посилання знову зроблено на US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 і US-A-6,372,733 і на прототип, згаданий вище, а також на стандартні посібники, такі як останнє видання Довідника Ремінгтона з фармацевтичних наук.

Згідно зі способом за цим винаходом, вказана фармацевтична композиція може бути введена окремо в різний час впродовж курсу терапії або одночасно у розділеній або одноразовій лікарській формі. Відповідно, цей винахід має бути зрозумілим як такий, що охоплює всі такі режими одночасного або поперемінного лікування, і термін "введення" має інтерпретуватись відповідним чином.

Як лікарські форми для перорального застосування, композиції за даним винаходом можуть бути змішані з прийнятними допоміжними речовинами, такими як ексципієнти, стабілізатори або інертні розріджувачі, і розроблені за допомогою традиційних методів у вигляді прийнятних лікарських форм, таких як таблетки; таблетки, вкриті плівкою, тверді капсули, водні, спиртові або масляні розчини. Прикладами прийнятних інертних носіїв є гуміарабік, магнезія, магнію карбонат, калію фосфат, лактоза, глюкоза або крохмаль, зокрема, кукурудзяний крохмаль. У цьому випадку, препарати можуть бути виготовлені у вигляді як сухих, так і вологих гранул. Прийнятними масляними допоміжними речовинами або розчинниками є рослинні або тваринні жири, такі як соняшникова олія або риб'ячий жир з печінки тріски. Прийнятні розчинники для водних або спиртових розчинів – це вода, етанол, розчини цукрів або їх суміші. Поліетиленгліколі та поліпропіленгліколі також використовуються як додаткові допоміжні речовини для виготовлення інших лікарських форм. У таблетках з негайним вивільненням, ці композиції можуть містити мікрокристалічну целюлозу, дикальцій фосфат, крохмаль, магнію стеарат і лактозу та/або інші допоміжні речовини, зв'язуючі речовини, наповнювачі, дезінтегранти, розріджувачі або змашувальні засоби, відомі з рівня техніки.

При введенні за допомогою назального аерозолю або інгаляції, ці композиції можуть бути одержані згідно з методиками добре відомими з рівня техніки при одержанні фармацевтичних форм і можуть бути виготовлені як розчини у фізіологічних розчинах, з використанням бензилового спирту або інших прийнятних консервантів, промоторів абсорбції для посилення

біодоступності, фторвуглецевих сполук та/або інших солюбілізуючих або диспергуючих засобів, відомих з рівня техніки. Прийнятними фармацевтичними композиціями для використання у вигляді аерозолей або спреїв є, наприклад, розчини, суспензії або емульсії сполук за винаходом або їхні фізіологічно прийнятні солі у фармацевтично прийнятному розчиннику, такому як

5 етанол або вода, або суміші таких розчинників. У разі потреби, ці препарати можуть також додатково містити інші фармацевтичні допоміжні речовини, такі як сурфактанти, емульгатори та стабілізатори, а також пропеленти.

Для підшкірного застосування, сполука згідно з винаходом, у разі потреби – з традиційними субстанціями, такими як розчинники, емульгатори або інші допоміжні речовини, вноситься у

10 розчин, суспензію або емульсію. Сполуки за винаходом можуть також бути ліофілізовані, а одержані ліофілізати використані, наприклад, для виготовлення ін'єкційних або інфузійних препаратів. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, фізіологічний розчин або спирти, напр., етанол, пропанол, гліцерин, а також цукристі розчини, такі як розчини глюкози або маннітолу, або, як альтернатива, суміші різних вищезгаданих розчинників. Ін'єкційні розчини або

15 суспензії можуть бути розроблені згідно з відомими в галузі методиками, з використанням нетоксичних, парентерально прийнятних розріджувачів або розчинників, таких як маннітол, 1,3-бутандіол, вода, розчин Рингера або ізотонічний розчин хлориду натрію, або прийнятний диспергуючий або змочуючий і суспендуєчий агенти, такий як стерильні, рідкі, нелеткі масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди і жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту.

20 При ректальному застосуванні у вигляді супозиторіїв, ці препарати можуть бути одержані шляхом змішування сполуки за винаходом з прийнятним ексципієнтом, який не викликає подразнення, таким як масло какао, синтетичні гліцеринові естери або поліетиленгліколі, які є твердими при звичайних температурах, однак розріджуються та/або розчиняються у порожнині прямої кишки, вивільняючи ліки.

25 У кращих варіантах здійснення, сполуки та композиції за винаходом застосовуються перорально або парентерально.

Винахід буде проілюстровано за допомогою наступних синтетичних та біологічних прикладів, які жодним чином не обмежують обсяг винаходу.

ПРИКЛАДИ

А. Синтез сполуки та фізико-хімічні властивості

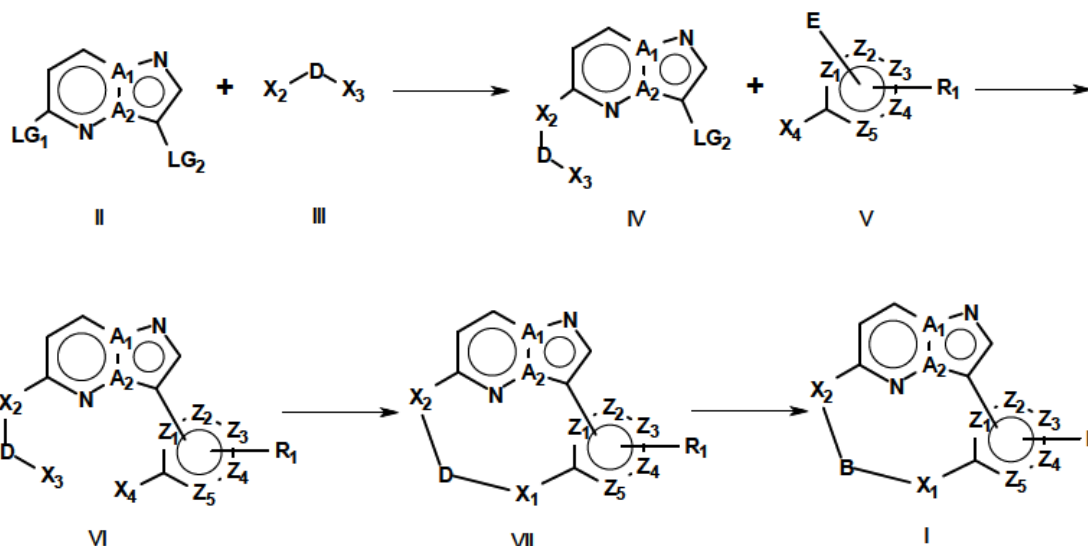
30 Сполуки за винаходом можуть бути одержані за допомогою будь-якого з-поміж декількох стандартних процесів синтезу, які зазвичай використовуються фахівцями з досвідом роботи в галузі органічної хімії. Сполуки, як правило, одержують з вихідних матеріалів, які є комерційно доступними, або готуються з використанням стандартних засобів, очевидних для фахівців у цій галузі.

Загальні схеми:

Загалом сполуки формули (I) можуть бути одержані, як показано на схемі 1 нижче, де піразоло[1,5-а]піримідин або імідазо[2,1-f]піридазин формули (II) перетворюється внаслідок реакції зі сполукою формули (III) у сполуку формули (IV), яка потім реагує з (гетеро-)арилом

40 формули (V) з утворенням сполуки формули (VI). Сполука формули (VI) після цього може бути необов'язково депротектована, якщо бажано, перед циклізацією для одержання сполуки формули (VII). Сполука формули (VII) може необов'язково бути конвертована в сполуку загальної формули (I).

Схема 1



У наведеній вище схемі:

кожен LG_1 і LG_2 незалежно представляє придатну відхідну або функціональну групу;

X_3 і X_4 разом з функціональною групою, до якої вони прикріплюються, представляють
 5 незахищену або захищену функціональну групу, які в процесі реакції (після депротекції) утворюють разом X_1 , як визначено у формулі I;

E представляє прийнятну функціональну групу, яка може бути використана для утворення прямого зв'язку між (гетеро-)арильною групою і скаффолдом.

D представляє функціональну групу, таку як B захищена функціональна група, яка після
 10 подальшої реакції та/або депротекції утворює функціональну групу, таку як B , як визначено у формулі I;

У наведеній вище реакції сполуки формули (II) зі сполукою формули (III) відхідні групи LG_1 та LG_2 переважно є галогеновими групами, такими як група хлору або броду. Реакція може бути здійснена шляхом заміщення, наприклад, обробкою сполуки формули (II) сполукою формули (III) в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, з прийнятною основою, такою як, наприклад, діізопропілетиламін при підвищеній температурі, наприклад, у режимі зворотного холодильника.

Сполуки Формули (III) можуть бути одержані шляхом різноманітних етапів селективного захисту та зняття захисту (депротекції). Реакції захисту можуть бути здійснені із застосуванням, наприклад, ізоіндолін-1,3-діону у розчиннику, такому як толуол, при підвищеній температурі, наприклад, у режимі зворотного холодильника, або вони можуть бути здійснені шляхом використання, наприклад, трет-бутоксикарбонілового ангідриду у присутності основи, наприклад, тріетиламіну, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при кімнатній температурі, або вони можуть бути здійснені шляхом застосування, наприклад, трет-бутилдиметилсилілу хлориду та триетиламіну у розчиннику, такому як N , N -диметилформамід при кімнатній температурі. Реакція зняття захисту може бути здійснена у традиційний спосіб з використанням, наприклад, гідразину у розчиннику, такому як етанол, при підвищеній температурі, наприклад, у режимі зворотного холодильника.

Сполука формули (IV) може необов'язково бути захищена прийнятними захисними групами, такими як трет-бутоксикарбоніламіногрупа у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки трет-бутоксикарбоніловим ангідридом у лужних умовах із застосуванням, наприклад, тріетиламіну та 4-(диметиламіно)піридину в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі, такий як у режимі зворотного холодильника.

Реакція одержаної сполуки (IV) з (гетеро-)арильною сполукою формули (V) переважно здійснюється шляхом крос-сполучення боронової кислоти E або похідної боронового естеру E (гетеро-)арильної сполуки за умов реакції Судзукі, з використанням, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбифенілу ($Xphos$) і калію трифосфату трьохосновного у суміші розчинників, таких як 1,4-діоксан/вода при підвищеній температурі, наприклад, 80 °C.

Одержана сполука формули (VI) може необов'язково бути оброблена для видалення будь-яких бажаних захисних груп, наприклад, групи силілового ефіру, такі як трет-бутилдиметилсилілові групи можуть бути перетворені у вихідні вільні гідроксильні групи. Таке депротектування сполуки може бути здійснене у традиційний спосіб, наприклад, із

застосуванням тетрабутиламонію флуориду в 1,4-діоксані при кімнатній температурі.

5 Циклізація сполуки формули (VI) може бути здійснена наприклад, за умов реакції Міцунобу, з використанням, наприклад, діізопропіл азодикарбоксилату та трифенілфосфіну у суміші розчинників, таких як 2-метил-1,4-діоксан і толуол при підвищеній температурі, що становить 90 °C.

10 Одержана сполука формули (VII) може необов'язково бути оброблена для видалення будь-яких бажаних захисних груп, наприклад, трет-бутоксикарбоніламіногрупи можуть бути перетворені на вихідні вільні аміногрупи. Така депротекція може бути здійснена у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки за кислих умов, наприклад, використовуючи розчин 4N

хлористоводневої кислоти у метанолі при кімнатній температурі.
Депротектована сполука може необов'язково бути оброблена з метою одержання амідної сполуки формули (I). Реакція переважно може бути здійснена шляхом обробки ацилхлоридом та основою, такою як тріетиламін, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при кімнатній температурі. Реакція також може бути здійснена із застосуванням, наприклад, O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) та діізопропілетиламіну у розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, наприклад, при кімнатній температурі.

15 Сполуки 1, 4, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 25 і 29 можуть бути одержані за синтезом, зображеним на Схемі 1.

20 Сполуки формули (I) можуть також бути одержані, як представлено на загальній схемі 2 нижче, де піразоло[1,5-а]піримідин або імідазо[2,1-f]піридазин формули (II) перетворюється внаслідок реакції зі сполукою формули (VIII) у сполуку формули (IX), яка після цього реагує з (гетеро-)арилом формули (V) з утворенням сполуки формули (X). Сполука формули (X) може реагувати зі сполукою формули (XI), що призводить до утворення сполуки формули (XII). Сполука формули (XII) після цього може бути депротектована, у разі потреби, перед
25 циклізацією для утворення сполуки формули (VII). Сполука формули (VII) може необов'язково бути конвертована в сполуку загальної формули (I).

У нижченаведеній схемі 2:

кожна з LG₁ і LG₂ незалежно становить прийнятну відхідну або функціональну групи;

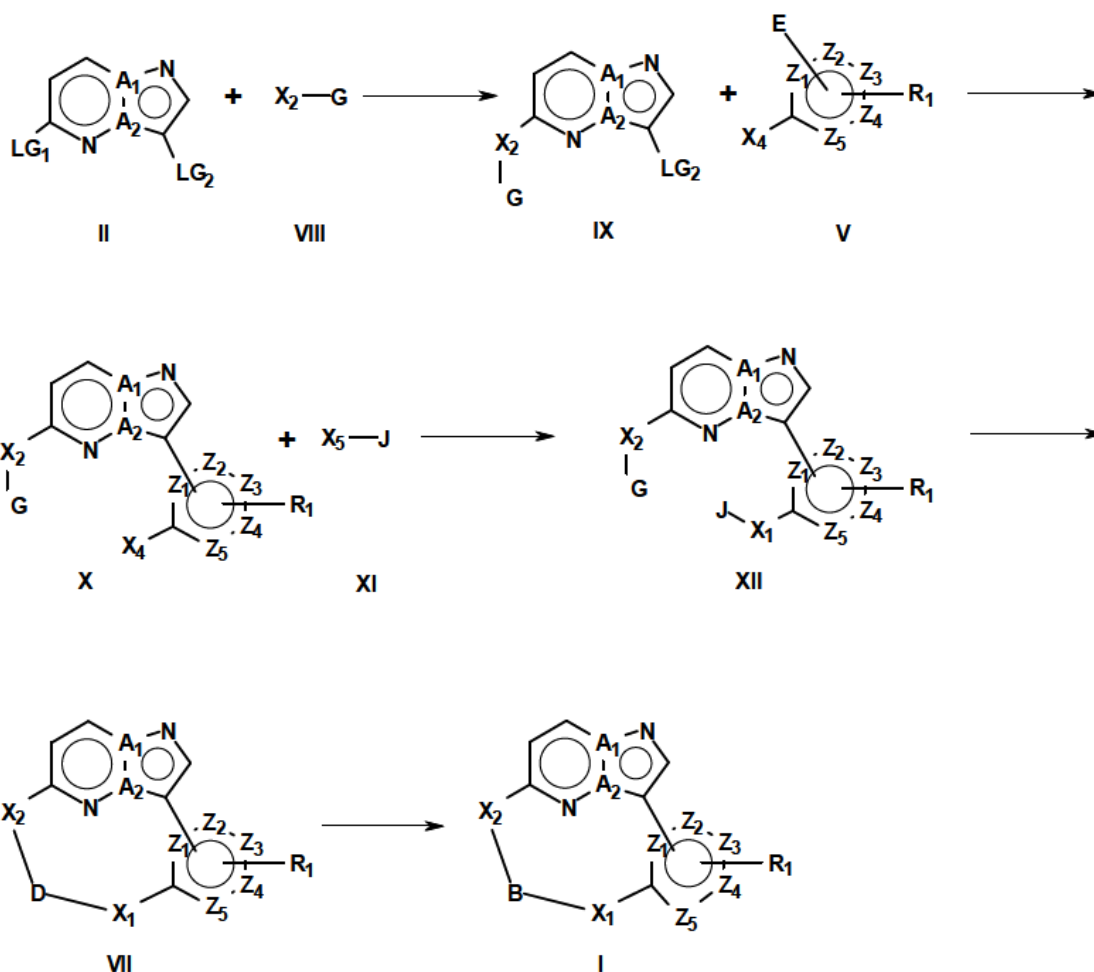
30 X₄ і X₅ разом з функціональною групою, до якої вони прикріплюються, представляють незахищену або захищену функціональні групи, які в результаті реакції (після депротекції) разом утворюють X₁, як визначено у формулі I;

Е становить прийнятну функціональну групу, яка може бути використана для утворення прямого зв'язку між (гетеро-)арильною групою та скаффолдом.

35 G і J представляють функціональні групи або захищені функціональні групи, які в результаті подальшої реакції та/або депротекції утворюють функціональну групу, таку як D;

D представляє функціональну групу, таку як В або захищену функціональну групу, яка в результаті подальшої реакції та/або депротекції утворює функціональну групу, таку як В, як визначено у формулі I;

Схема 2



У вищенаведеній реакції сполуки формули (II) зі сполукою формули (VIII) відхідні групи LG_1 та LG_2 переважно є галогеновими групами, такими як групи хлору та бром. Реакція може бути здійснена шляхом заміщення, наприклад, обробкою сполуки формули (II) сполукою формули (VIII) в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, з прийнятною основою, такою, наприклад, як діізопропілетиламін при підвищеній температурі наприклад, у режимі зворотного холодильника.

Сполуки формули (VIII) та (XI) можуть або бути придбані з комерційних джерел, або одержані шляхом застосування різноманітних етапів селективного захисту хімічних груп або депротекції.

Одержана сполука формули (IX) може необов'язково бути захищена прийнятними захисними групами, такими як трет-бутоксикарбоніламіногрупою у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки трет-бутоксикарбоніловим ангідридом у лужних умовах, з використанням, наприклад, тріетиламіну та 4-(диметиламіно)піридину в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі, такий як при нагріванні зі зворотним холодильником.

Реакцію одержаної сполуки (IX) з (гетеро-)арильною сполукою формули (V) переважно здійснюють шляхом крос-сполучення боронової кислоти E або похідної боронового естеру E (гетеро-)арильної сполуки за умов реакції Судзукі, з використанням, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (Xrphos) та калію трифосфату трьохосновного у суміші розчинників, таких як 1,4-діоксан/вода при підвищеній температурі, наприклад, 80 °C.

Реакція одержаної сполуки формули (X) зі сполукою формули (XI), яка переважно може бути здійснена за умов реакції Вільямсона з використанням основи, такої як карбонат калію, у розчиннику, такому як ацетонітрил при підвищеній температурі, як у режимі зворотного холодильника. Ця реакція також може бути проведена за умов реакції Міцунобу із застосуванням, наприклад, діізопропіл азодикарбоксилату та трифенілфосфіну в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі, що становить 90 °C.

Одержана сполука формули (XII) може необов'язково бути оброблена для видалення будь-

яких бажаних захисних груп, наприклад, трет-бутоксикарбоніламіногрупи можуть бути конвертовані у вихідні вільні аміногрупи і, наприклад, естерні групи можуть бути конвертовані до вихідних вільних карбоксильних груп. Така депротекція може бути здійснена у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки в кислих умовах, наприклад, за допомогою водного 6N розчину хлористоводневої кислоти у розчиннику, такому як ацетонітрил при підвищеній температурі, наприклад, при 60 °C або з використанням кислоти, такої як трифтороцтова кислота у розчиннику, такому як дихлорметан, наприклад, при кімнатній температурі.

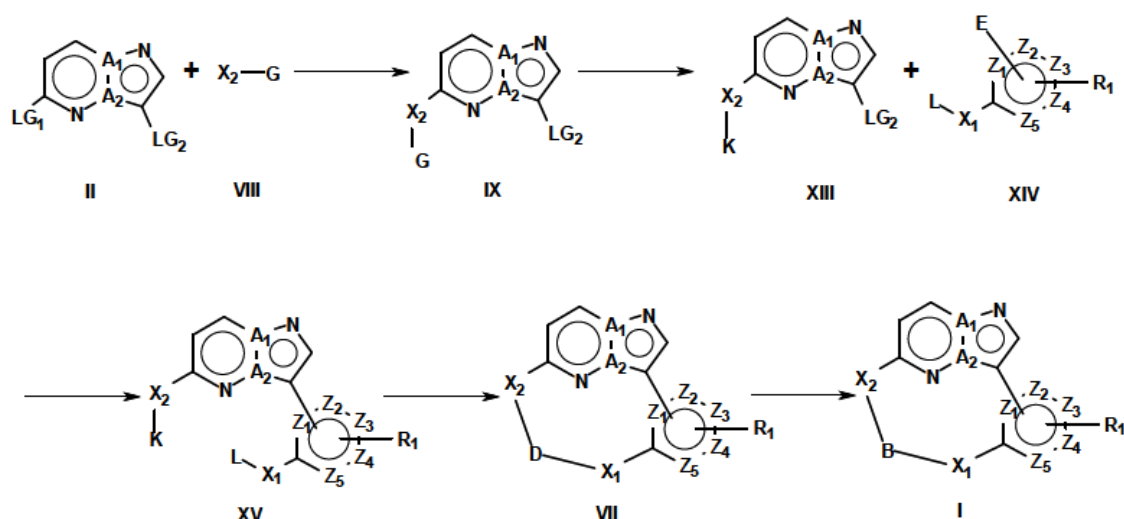
Циклізація сполуки формули (XII) може бути здійснена наприклад, за допомогою обробки О-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфатом (HBTU) і N, N-диізопропілетиламіном у розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, наприклад, при кімнатній температурі.

Одержана сполука формули (VII) може необов'язково бути оброблена для одержання сполуки формули (I).

Сполуки 2, 3, 9, 18 і 27 можуть бути одержані відповідно до синтезу, описаного на Схемі 2.

Сполуки формули (I) можуть також бути одержані, як представлено на загальній схемі 3 нижче, де піразоло[1,5-а]піримідин або імідазо[2,1-f]піридазин формули (II) перетворюється внаслідок реакції зі сполукою формули (VIII) у сполуку формули (IX). Сполука формули (IX) може необов'язково бути перетворена у сполуку формули (XIII), яка після цього реагує з (гетеро-)арилом формули (XIV) з утворенням сполуки формули (XV). Сполука формули (XV) після цього може бути необов'язково депротектована у разі потреби перед циклізацією для утворення сполуки формули (VII). Сполука формули (VII) може необов'язково бути конвертована в сполуку загальної формули (I).

Схема 3



У вищенаведеній схемі:

кожна з LG_1 та LG_2 незалежно становлять прийнятні відхідні (ті, що заміщуються) або функціональні групи;

E представляє прийнятну функціональну групу, яка може бути використана, для того щоб утворився прямий зв'язок між (гетеро-)арильною групою та скаффолдом.

G представляє придатну функціональну групу або захищену функціональну групу, яка в результаті подальшої реакції та/або депротекції утворює функціональну групу, таку як K;

K та L представляють функціональні групи або захищені функціональні групи, які в результаті подальшої реакції та/або депротекції утворюють функціональну групу, таку як D;

D представляє функціональну групу, таку як B або захищену функціональну групу, яка в результаті подальшої реакції та/або депротекції утворює функціональну групу, таку як B, як визначено у формулі I;

У наведеній вище реакції сполуки формули (II) зі сполукою формули (VIII) відхідні групи LG_1 і LG_2 є переважно галогенові групи, такі як група хлору або група бром. Реакція може бути здійснена шляхом заміщення, наприклад, обробкою сполуки формули (II) сполукою формули (VIII) в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, з прийнятною основою, такою як, наприклад, діізопропілетиламін при підвищеній температурі, наприклад, у режимі зворотного холодильника.

Сполуки формули (VIII) можуть або бути придбані з комерційних джерел, або одержані шляхом застосування різноманітних етапів селективного захисту хімічних груп або депротекції.

Сполуки формули (IX) можуть бути депротектовані із застосуванням, наприклад, кислих умов, таких як 4N розчин хлористоводневої кислоти у метанолі при кімнатній температурі.

Одержана депротектована сполука може реагувати, наприклад, з 2-нітробензолсульфоніл хлоридом і тріетиламіном у розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі, яка піднімається від 0 °C до кімнатної температури.

Одержана сполука може необов'язково бути захищена придатною захисною групою, такою як трет-бутоксикарбоніламіногрупа, у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки трет-бутоксикарбоніловим ангідридом у лужних умовах із застосуванням, наприклад, тріетиламіну та 4-(диметиламіно)піридину в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі, такий як у режимі зворотного холодильника.

Сполука формули (IX) може необов'язково бути алкілована, із застосуванням, наприклад, йодометану та карбонату цезію у розчиннику, такому як N, N-диметилформамід при кімнатній температурі.

Нітробензолсульфоніл може необов'язково бути видалений шляхом обробки, наприклад, тіофенолом і карбонатом цезію у розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, наприклад, при кімнатній температурі.

Одержана сполука може необов'язково бути захищена придатною захисною групою, такою як трет-бутоксикарбоніламіногрупа у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки трет-бутоксикарбоніловим ангідридом у лужних умовах, із застосуванням, наприклад, тріетиламіну та 4-(диметиламіно)піридину в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі, такий як у режимі зворотного холодильника.

Бороновий естер формули (XIV) може бути одержаний шляхом, наприклад, реакції Вільямсона із застосуванням, наприклад, карбонату калію у розчиннику, такому як ацетонітрил, наприклад, при кімнатній температурі, з подальшим боруванням шляхом, наприклад, обробки біс(пінаколато)дибороном, [1,1-біс (дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієм (II) та ацетатом калію у розчиннику, такому як 1,4-діоксан, наприклад, при підвищеній температурі, такий як 80 °C. Для одержання бажаних боронових естерів можуть бути потрібні деякі проміжні етапи.

Реакцію сполуки формули (XIII) з (гетеро-)арильною сполукою формули (XIV) переважно здійснюють за умов реакції Судзукі, використовуючи, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (Xrphos) та калію трифосфат трьохосновний у суміші розчинників, таких як 1,4-діоксан/вода, при підвищеній температурі, наприклад, 80 °C.

Одержана сполука формули (XV) може необов'язково бути оброблена для видалення будь-яких бажаних захисних груп, наприклад, трет-бутоксикарбоніламіногрупи можуть бути конвертовані у вихідні вільні аміногрупи і, наприклад, естерні групи можуть бути конвертовані у вихідні вільні карбоксильні групи. Така депротекція може бути здійснена у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки в кислих умовах, наприклад, за допомогою водного 6N розчину хлористоводневої кислоти у розчиннику, такому як ацетонітрил при підвищеній температурі, наприклад, 60 °C.

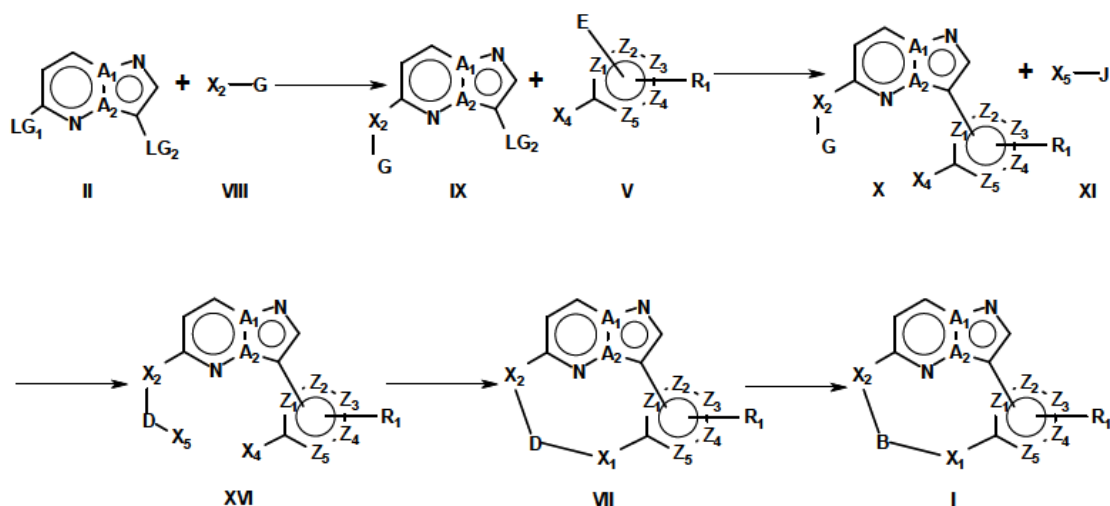
Циклізація сполуки формули (XV) може бути здійснена, наприклад, шляхом обробки О-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфатом (HBTU) і N, N-диізопропілетиламіном у розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, наприклад, при кімнатній температурі.

Одержана сполука формули (VII) може необов'язково бути оброблена для одержання сполуки формули (I).

Сполуки 5 і 7 можуть бути одержані згідно з синтезом, описаним на Схемі 3.

Сполуки формули (I) можуть також бути одержані, як представлено на загальній схемі 4 нижче, де піразоло[1,5-а]піримідин або імідазо[2,1-f]піридазин формули (II) перетворюється внаслідок реакції зі сполукою формули (VIII) у сполуку формули (IX), яка після цього реагує з (гетеро-)арилом формули (V), що призводить до утворення сполуки формули (X). Сполука формули (X) може реагувати зі сполукою формули (XI), що забезпечує сполуку формули (XVI). Сполука формули (XVI) після цього може бути депротектована, у разі потреби, перед циклізацією для утворення сполуки формули (VII). Сполука формули (VII) може необов'язково бути конвертована в сполуку загальної формули (I).

Схема 4



У вищенаведеній схемі:

Кожна з LG₁ та LG₂ незалежно представляють прийнятні відхідні або функціональні групи;

X₄ і X₅ разом з функціональною групою, до якої вони прикріплюються, становлять захищену або захищену функціональні групи, які в результаті реакції (після депротекції) разом утворюють X₁, як визначено у формулі I;

E представляє прийнятну функціональну групу, яка може бути використана для утворення прямого зв'язку з (гетеро-)арильною групою і скаффолдом.

G і J представляють функціональні групи або захищені функціональні групи, які в результаті подальшої реакції та/або депротекції утворюють функціональну групу, таку як D;

D представляє функціональну групу, таку як B або захищену функціональну групу, яка в результаті подальшої реакції та/або депротекції утворює функціональну групу, таку як B, як визначено у формулі I;

У наведеній вище реакції сполуки формули (II) зі сполукою формули (VIII) відхідні групи LG₁ та LG₂ переважно є галогеновими групами, такими як групи хлору та групи бору. Реакція може бути здійснена шляхом заміщення, наприклад, обробкою сполуки формули (II) сполукою формули (VIII) в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил з прийнятною основою, такою як, наприклад, диізопропілетиламін при підвищеній температурі, наприклад, у режимі зворотного холодильника.

Сполуки формули (VIII) і (XI) можуть або бути придбані з комерційних джерел або одержані шляхом застосування різноманітних етапів селективного захисту хімічних груп або депротекції.

Одержана сполука формули (IX) може необов'язково бути захищена придатними захисними групами, такими як трет-бутоксикарбонільна група у традиційний спосіб наприклад, шляхом обробки трет-бутоксикарбонільним ангідридом у лужних умовах, використовуючи, наприклад, тріетиламін і 4-(диметиламіно)піридин у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі, такий як у режимі зворотного холодильника.

Реакцію одержаної сполуки (IX) з (гетеро-)арильною сполукою формули (V) переважно здійснюють шляхом крос-сполучення боронової кислоти E або похідної боронового естеру E (гетеро-)арильної сполуки за умов реакції Судзукі, використовуючи, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (Xrphos) та калію трифосфат трьохосновний у суміші розчинників, таких як 1,4-діоксан/вода при підвищеній температурі, наприклад, 80 °C.

Одержана сполука формули (X) може необов'язково бути захищена придатними захисними групами, такими як бензильна група, у традиційний спосіб, наприклад, шляхом обробки бензилбромідом у розчиннику, такому як ацетонітрил, при підвищеній температурі, що становить 80 °C.

Сполуки формули (IX) можуть бути депротектовані із застосуванням, наприклад, кислих умов, таких як 4N розчин хлористоводневої кислоти у метанолі при кімнатній температурі.

Реакція одержаної сполуки формули (X) зі сполукою формули (XI), яка переважно може бути здійснена за допомогою реагента, такого як 1,1'-карбоніл діімідазол в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад, при кімнатній температурі.

Реакція одержаної сполуки формули (X) зі сполукою формули (XI), яка також переважно може бути виконана за допомогою реагента, такого як сульфонілхлорид і основи, такої як тріетиламін, у розчиннику, такому як дихлорметан, наприклад, при кімнатній температурі.

Одержана сполука формули (XVI) може необов'язково бути захищена придатною захисною групою, такою як трет-бутоксикарбоніламіногрупа, у традиційний спосіб наприклад, шляхом обробки трет-бутоксикарбоніловим ангідридом у лужних умовах, із застосуванням, наприклад, тріетиламін і 4-(диметиламіно)піридин у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі, такий як у режимі зворотного холодильника.

Одержана сполука формули (XVI) може необов'язково бути оброблена для видалення будь-яких бажаних захисних груп, таких як бензильні групи, які можуть бути видалені за допомогою 1N розчину триброміду бору у розчиннику, такому як дихлорметан, наприклад, при кімнатній температурі або шляхом застосування паладію на активованому вугіллі у середовищі водню в суміші розчинників, таких як тетрагідрофуран/метанол, наприклад, при кімнатній температурі.

Циклізація сполуки формули (VXI) може бути здійснена наприклад, шляхом обробки карбонатом цезію, йодидом калію, тетрабутиламонію йодидом, наприклад, при підвищеній температурі, такий як 50 °C або 90 °C, у розчиннику, такому як N, N-диметилацетамід або тетрагідрофуран.

Одержана сполука формули (VII) може необов'язково бути оброблена з метою одержання сполуки формули (I).

Сполуки 6, 8, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 26 і 28 можуть бути одержані за синтезом, зображеним на Схемі 4.

Наведені вище загальні процеси ілюструються наступними конкретними процесами, які описують одержання сполуки формули (I).

Експериментальна частина

При одержанні сполук, описаних у прикладах, додержувались наступних експериментальних протоколів, якщо не було зазначено інше.

Якщо не було визначено інше, реакційні суміші перемішували за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі. У тому випадку, коли розчини "висушували", їх, як правило, висушували над висушуючим агентом, таким як сульфат натрію або сульфат магнію. У тому випадку, коли суміші, розчини і екстракти "концентрували", їх, як правило, випарювали на роторному випарнику при зниженому тиску.

Для деяких сполук, що були очищені за допомогою зворотно-фазової вискоефективної рідинної хроматографії (HPLC), використаний метод описується нижче (позначений в меторичці як метод А, HPLC). За необхідності ці методи можуть бути дещо модифіковані фахівцем з досвідом роботи у галузі, що забезпечить одержання найоптимальнішого результату при розділенні.

HPLC метод А

Сирий продукт бв очищений за допомогою зворотно-фазової напівпрепаративної HPLC системи Gilson, яку приводили в дію за допомогою програмного забезпечення Gilson UNIPONT.

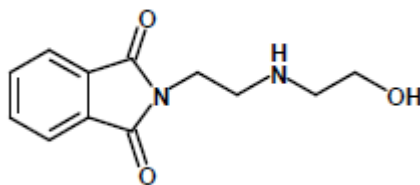
Очищення проводили на колонці Phenomenex Luna (100 мм завдовжки x 21,2 мм в д.; 5 мкм часточок) при кімнатній температурі, при постійній швидкості потоку 20,0 мл/хв. Градієнтну елюцію проводили від 32 % (25 мМ водний розчин NH_4HCO_3) / 68 % (Ацетонітрил-Метанол 1:1) до 4 % (25 мМ водний розчин NH_4HCO_3) / 96 % (Ацетонітрил-Метанол 1:1) впродовж 20 хвилин. УФ-детектор був налаштований на 226 нм, що відповідає довжині хвилі максимального поглинання, яка спостерігається для сполуки.

Приготування сполук:

Приклад 1

Зразок 1 готували відповідно до загальної схеми 1.

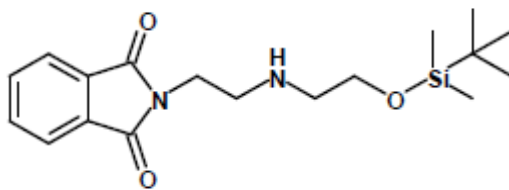
Приготування проміжної сполуки 1



Суміш 2-(2-аміноетиламіно)етанолу (14,56 г, 139,80 ммоль) та ізоіндол-1,3-діону (20,16 г, 137,00 ммоль) у толуолі (420 мл) нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок використовували на наступному етапі без додаткової очистки.

Метод РХ/МС 1: $\text{MH}^+ = 235$, ЧУ = 0,181 хв

Приготування проміжної сполуки 2

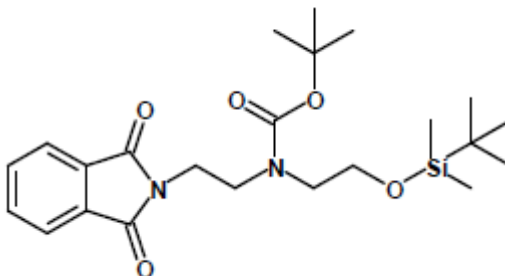


Трет-бутилдиметилсиліл хлорид (31,0 г, 205,5 ммоль) додавали до суспензії проміжної сполуки 1 (32,0 г, 137,0 ммоль) і триетиламіну (38,0 мл, 274,0 ммоль) в N, N-диметилформаміді (411 мл). Суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином (3х). Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 16,6 г проміжної сполуки 2 (35 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 349$, ЧУ = 0,728 хв

Приготування проміжної сполуки 3

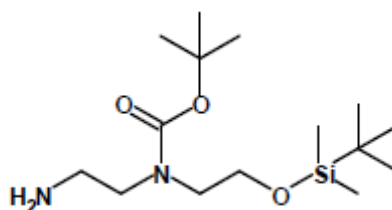


Трет-бутоксикарбоніловий ангідрид (4,3 г, 19,6 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 2 (6,5 г, 18,6 ммоль) і триетиламіну (3,1 мл, 22,4 ммоль) у тетрагідрофурані (56 мл). Реакційну суміш перемішували упродовж 1 години; розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою і сольовим розчином (3х). Органічний шар висушували, відфільтровували, розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 3 використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Вихід: 6,0 г проміжної сполуки 3 (72 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 349$ (MW-Вос), ЧУ = 2,185 хв

Приготування проміжної сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 3 (6,0 г, 13,4 ммоль) і гідразину (1,2 мл, 40,1 ммоль) перемішували впродовж ночі при 60 °С. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали 1N гідроксидом натрію та водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 4 використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

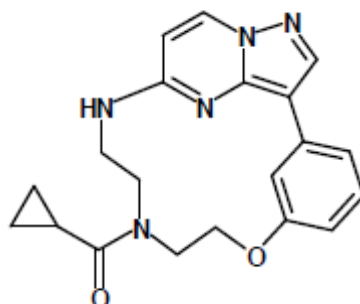
Вихід: 3,8 г проміжної сполуки 4 (89 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 319$, ЧУ = 0,948 хв

7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен був одержаний відповідно до аналогічних методик синтезу, які було описано для одержання проміжної сполуки 7, із застосуванням проміжної сполуки 4 для крос-сполучення зі скаффолдом і (3-гідроксифеніл)боронової кислоти для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після TBDMS депротекції за допомогою умов реакції

Міцунобу. Після Вос-депротекції в кислих умовах був одержаний незахищений 7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло-[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен.

Приготування зразка 1



5

Суміш 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептену (0,2 г, 0,6 ммоль) і триетиламіну (208 мкл, 1,5 ммоль) у сухому тетрагідрофурани (5 мл) перемішували упродовж 5 хвилин, додаючи після цього циклопропанкарбоніл хлорид (60 мкл, 0,66 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок розтирали у метанолі, що дало цільовий продукт.

Вихід: 156 мг зразка 1 (72 %)

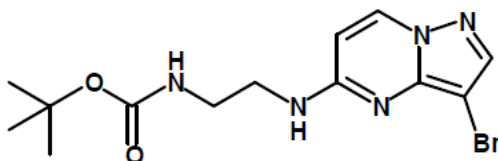
Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 364$, ЧУ = 1,059 хв

Приклад 2

15

Зразок 2 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 5

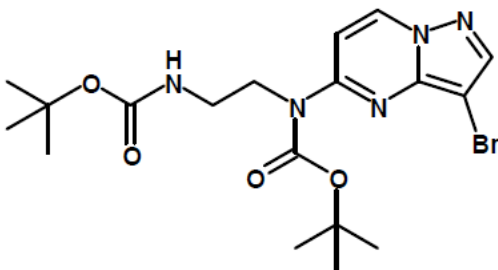


Суміш 3-бромо-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (5,0 г, 21,5 ммоль), трет-бутил-N-(2-аміноетил)карбамату (4,22 мл, 26,89 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (4,5 мл, 25,81 ммоль) в ацетонітрилі (65 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 4,91 г проміжної сполуки 5 (64 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 356$, ЧУ = 1,035 хв

Приготування проміжної сполуки 6



30

Суміш проміжної сполуки 5 (4,91 г, 13,79 ммоль), трет-бутоксикарбонілового ангідриду (3,31 г, 15,17 ммоль), тріетиламіну (2,9 мл, 20,68 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (0,084 г, 0,69 ммоль) у тетрагідрофурани (41 мл) нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосування гептану та

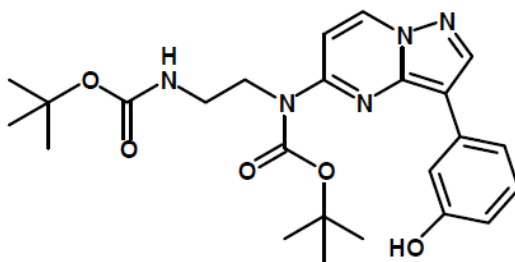
35

етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 4,37 г проміжної сполуки 6 (69 %)

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 456, ЧУ = 1,602 хв

Приготування проміжної сполуки 7



5

Суміш 1,4-діоксану та води (3:1, 26 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 6 (4,0 г, 8,77 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (1,57 г, 11,40 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (104 мг, 0,09 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (Xphos) (167 мг, 0,35 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (9,31 г, 5 екв.), суміш перемішували у струмені азоту при 80 °C упродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції

10

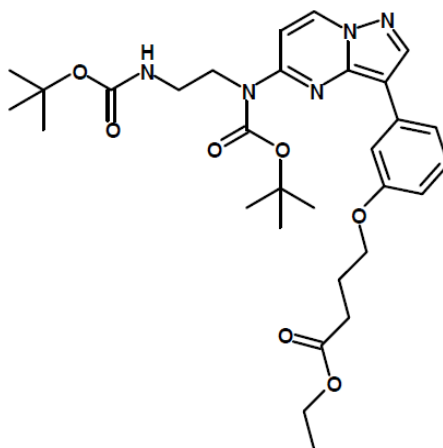
15

продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 3,98 г проміжної сполуки 7 (97 %)

Метод РХ/МС 2: MH^+ = 470, ЧУ = 1,060 хв

Приготування проміжної сполуки 8



20

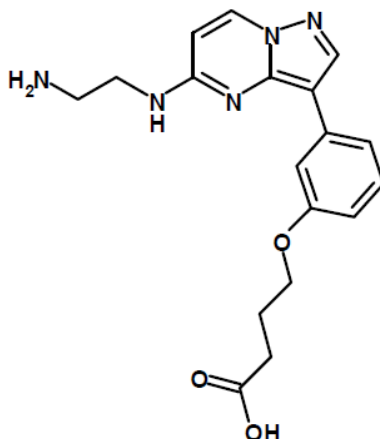
Етил-4-бромбутаноат (0,8 мл, 5,6 ммоль) додавали до суспензії проміжної сполуки 7 (1,75 г, 3,7 ммоль) і карбонату калію (1,0 г, 7.5 ммоль) в ацетонітрилі (11 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі, охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

25

Вихід: 2,1 г проміжної сполуки 8 (97 %)

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 584, ЧУ = 1,986 хв

Приготування проміжної сполуки 9

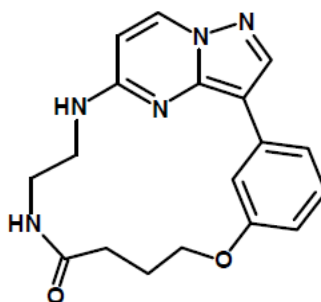


Проміжну сполуку 8 (2,0 г, 3,4 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (42 мл) і додавали 6N хлористоводневу кислоту (12 мл/ммоль). Суміш перемішували при 60 °С упродовж 2 годин. Після охолодження одержану тверду речовину відфільтровували, промивали дихлорметаном і висушували під високим вакуумом. Проміжну сполуку 5 використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

Вихід: 1,3 г проміжної сполуки 9 (86 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 356$, ЧУ = 0,515 хв

Приготування зразка 2



Розчин проміжної сполуки 8 (0,6 г, 1,4 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (0,7 мл, 4,2 ммоль) в N, N-диметилформаміді (66 мл) повільно додавали впродовж 1 години за допомогою перистальтичного насоса Марлоу до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (НВТУ) (1,2 г, 3,1 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,6 мл, 9,8 ммоль) в N, N-диметилформаміді (33 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще упродовж 1 години після того, як додавання було завершено. Суміш гасили 7N амонієм у метанолі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був розчинений у дихлорметані і промитий насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

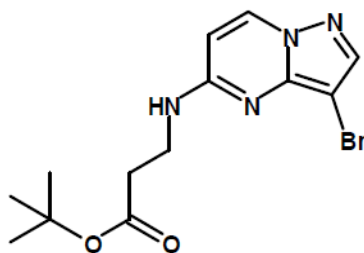
Вихід: 212 мг зразка 2 (45 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 338$, ЧУ = 2,266 хв

Приклад 3

Зразок 3 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 10

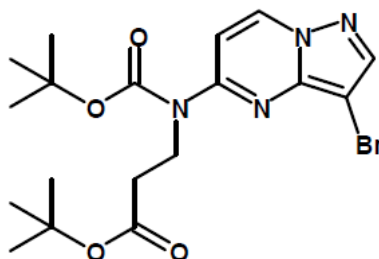


Суміш 3-бромо-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (3,0 г, 12,9 ммоль), трет-бутил 3-амінопропаноату (2,6 г, 14,2 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (6,7 мл, 38,7 ммоль) в ацетонітрилі (39 мл) перемішували впродовж ночі при 85 °С. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 4,0 г проміжної сполуки 10 (91 %)

Метод РХ/МС 2: MH^+ = 341, ЧУ = 0,918 хв

Приготування проміжної сполуки 11

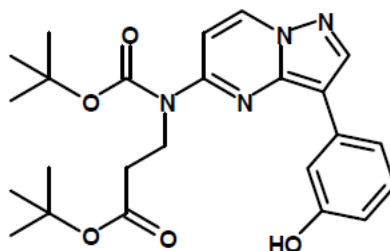


Суміш проміжної сполуки 10 (4,0 г, 11,8 ммоль), трет-бутоксикарбонілового ангідриду (3,2 г, 14,1 ммоль), тріетиламіну (2,1 мл, 15,3 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (0,07 г, 0,59 ммоль) у тетрагідрофурані (35 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували; розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 4,9 г проміжної сполуки 11 (95 %)

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 441, ЧУ = 1,863 хв

Приготування проміжної сполуки 12



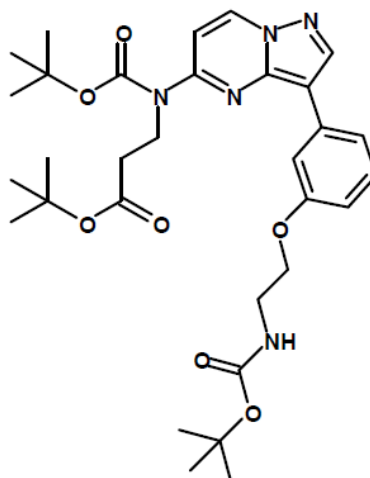
Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 7 мл) була дегазована шляхом продування азоту через суміш. Додавали проміжну сполуку 11 (1,0г, 2,3 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (0,4 г, 2,9 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (23 мг, 0,02 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (43 мг, 0,09 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (2,6 г, 5 ек.); суміш перемішували у струмені азоту при температурі 80 °С упродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів.

Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,0 г проміжної сполуки 12 (100 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 455$, ЧУ = 1,149 хв

Приготування проміжної сполуки 13



5

Діізопропіл азодикарбоксилат (857 мг, 4,24 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 12 (0,9 г, 2,0 ммоль), трет-бутил-N-(2-гідроксиетил)карбамату (0,6 г, 3,8 ммоль) і трифенілфосфіну (1,0 г, 3,8 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (10 мл). Суміш перемішували при 90 °С упродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гексану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

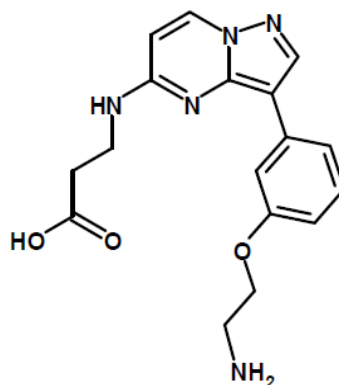
Вихід: 1,2 г проміжної сполуки 13 (100 %)

Метод PX/MC 1: $MH^+ = 498$ (MW-Вос), ЧУ = 2,144 хв

Приготування проміжної сполуки 14

10

15

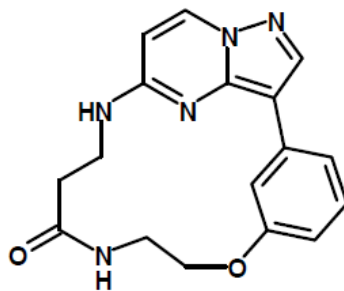


Проміжну сполуку 13 (1,2 г, 2,0 ммоль) розчиняли у дихлорметані (3 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли толуолом, розчинник видаляли при зниженому тиску (3х). Проміжну сполуку 20 використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 342$, ЧУ = 0,416 хв

Приготування зразка 3

20



Розчин проміжної сполуки 14 (0,6 г, 2,0 ммоль) у N, N-диметилформаміді (140 мл) повільно додавали впродовж 3 годин до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (2,3 г, 6,1 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (10,6мл, 60,6 ммоль) в N, N-диметилформаміді (60 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще упродовж 1 години, після того, як додавання було завершено. Суміш гасили водним розчином амонію (25 %) і перемішували упродовж 30 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали дихлорметан. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і метанолом.

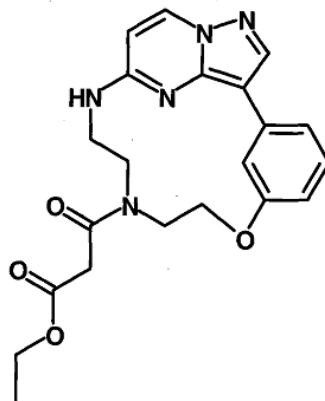
Вихід: 150 мг зразка 3 (23 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 324$, ЧУ = 2,285 хв

Приклад 4

Зразок 4 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 15

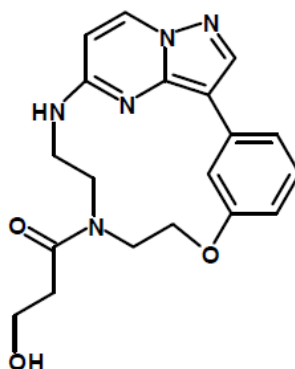


O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (576 мг, 1,52 ммоль) додавали до суміші 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло [12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептену (420 мг, 1,27 ммоль), 3-етокси-3-оксо-пропанової кислоти (170 мкл, 1,4 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (887 мкл, 1,52 ммоль) в N, N-диметилформаміді (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Сиру реакційну суміш виливали в етилацетат і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 270 мг проміжної сполуки 15 (52 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 410$, ЧУ = 1,051 хв

Приготування проміжної сполуки 16

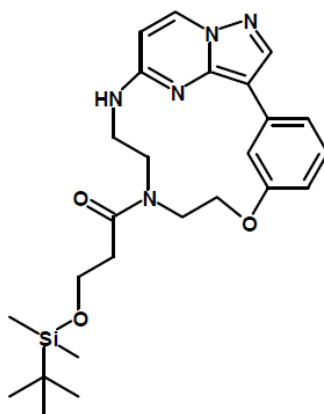


Борогідрид натрію (150 мг, 3,96 ммоль) додавали до суспензії проміжної сполуки 15 (270 мг, 0,66 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 30 хвилин, обережно додаючи метанол (1 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 1 години. Після того, як реакція була завершена, суміш засили насиченим водним розчином хлориду амонію і перемішували при кімнатній температурі упродовж 1,5 годин. Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 163 мг проміжної сполуки 16 (67 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 368$, ЧУ = 0,681 хв

Приготування проміжної сполуки 17

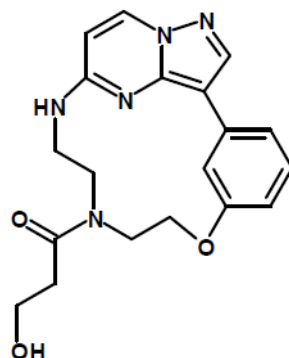


Для того щоб підвищити чистоту, проміжна сполука 16 був захищений трет-бутилдиметилсиліл хлоридом, який був очищений за допомогою HPLC. Суміш проміжної сполуки 16 (163 мг, 0,44 ммоль), трет-бутилдиметилсиліл хлориду (100 мг, 0,66 ммоль) і триетиламіну (122 мкл, 0,88 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,3 мл) перемішували при кімнатній температурі упродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали сольовим розчином (3х). Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 75 мг проміжної сполуки 17 (35 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 482$, ЧУ = 1,785 хв

Приготування зразка 4



Проміжну сполуку 17 (75 мг, 0,15 ммоль) суспендували в суміші оцтова кислота/тетрагідрофуран/вода (3:1:1, 0,5 мл); суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 6 годин. Додавали толуол, розчинники видаляли під зниженим тиском.

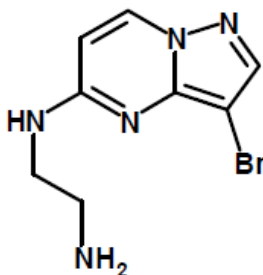
5 Вихід: 63 мг зразка 4 (95 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 368$, ЧУ = 2,433 хв

Приклад 5

Зразок 5 готували відповідно до загальної схеми 3.

Приготування проміжної сполуки 18



10

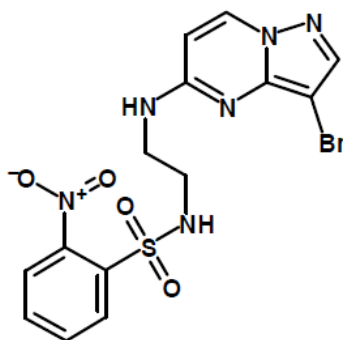
Проміжну сполуку 6 (2,45 г, 6,88 ммоль) розчиняли в 4N хлористоводневій кислоті у метанолі (21 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали метанолом і висушували під високим вакуумом. Проміжну сполуку 18 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

15

Вихід: 2,12 г проміжної сполуки 18 (94 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 256$, ЧУ = 0,255 хв

Приготування проміжної сполуки 19



20

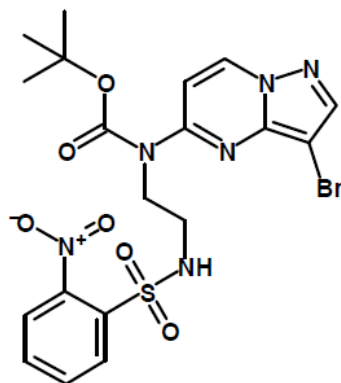
2-Нітробензолсульфоніл хлорид (1,57 г, 7,08 ммоль) обережно додавали при 0 °C і в середовищі азоту до розчину проміжної сполуки 18 (2,12 г, 6,44 ммоль) і триетиламіну (3,12 мл, 22,54 ммоль) у дихлорметані (19 мл). Реакційну суміш перемішували упродовж 1 години до її охолодження до кімнатної температури. Сиру реакційну суміш виливали в сольовий розчин, а водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 19 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

25

Вихід: 2,67 г проміжної сполуки 19 (94 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 443$, ЧУ = 0,979 хв

Приготування проміжної сполуки 20

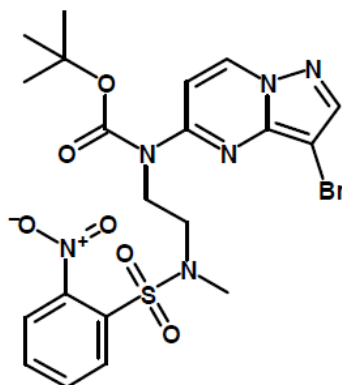


Суміш проміжної сполуки 19 (2,6 г, 5,89 ммоль), трет-бутоксикарбонілового ангідриду (1,35 г, 6,18 ммоль), тріетиламіну (980 мкл, 7,07 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (7 мг, 0,06 ммоль) у тетрагідрофурані (18 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували; розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 3,06 г проміжної сполуки 20 (96 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 543$, ЧУ = 1,407 хв

Приготування проміжної сполуки 21

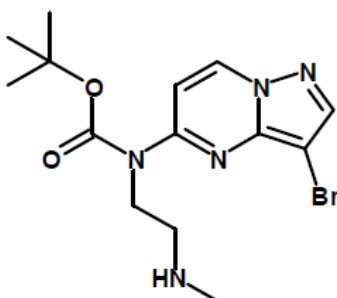


Суміш проміжної сполуки 20 (3,0 г, 5,54 ммоль) і карбонату цезію (3,61 г, 11,08 ммоль) в N, N-диметилформаміді (17 мл) перемішували при кімнатній температурі упродовж 15 хвилин. Додавали йодметан (520 мкл, 8,31 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 21 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Вихід: 3,0 г проміжної сполуки 21 (97 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 555$, ЧУ = 1,650 хв

Приготування проміжної сполуки 22

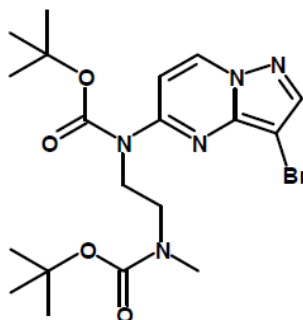


Проміжну сполуку 21 (3,0 г, 5,4 ммоль) і карбонат цезію (3,52 г, 10,80 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (16 мл). Додавали тіофенол (660 мкл, 6,48 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Реакційну суміш відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової

флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 372$, ЧУ = 0,667 хв

Приготування проміжної сполуки 23



5

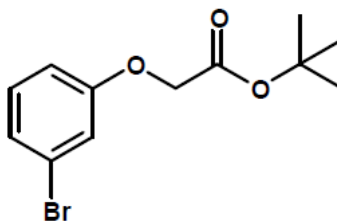
Суміш проміжної сполуки 22 (2,0 г, 5,4 ммоль), трет-бутоксикарбонілового ангідриду (1,77 г, 8,1 ммоль) і триетиламіну (1,5 мл, 10,8 ммоль) у тетрагідрофурані (16 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

10

Вихід: 1,82 г проміжної сполуки 23 (71 % за 2 етапи)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 472$, ЧУ = 1,812 хв

Приготування проміжної сполуки 24



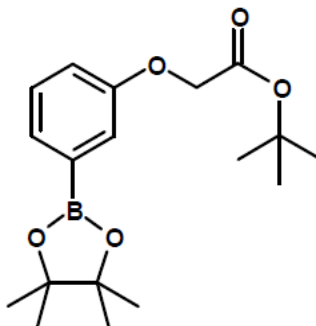
15

Трет-бутил 2-бромацетат (1,28 мл, 8,67 ммоль) додавали до суспензії 3-бромфенолу (1,0 г, 5,78 ммоль) і карбонату калію (1,6 г, 11,56 ммоль) в ацетонітрилі (17 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 1 години, охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 24 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

20

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 309$ (MW+Na), ЧУ = 1,577 хв

Приготування проміжної сполуки 25



25

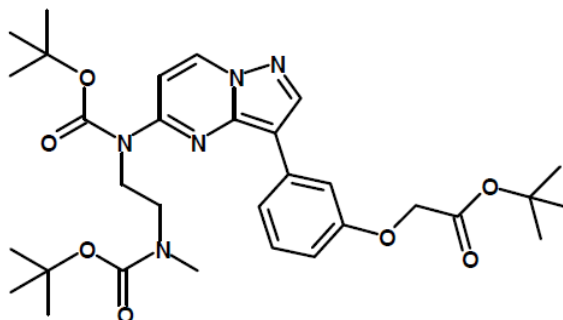
1,4-Діоксан (17 мл) дегазували шляхом продування через нього азоту. Додавали проміжну сполуку 24 (1,66 г, 5,78 ммоль), біс(пінаколато)диборон (1,47 г, 5,78 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (139 мг, 0,17 ммоль) та ацетат калію (1,135 г, 11,56 ммоль). Суспензію перемішували в середовищі азоту при 80 °C упродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

30

Вихід: 1,32 г проміжної сполуки 25 (68 % за 2 етапи)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 357$ (MW+Na), ЧУ = 1,806 хв

Приготування проміжної сполуки 26

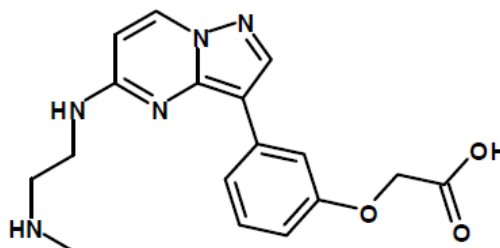


5 Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 7 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 22 (1,72 г, 3,66 ммоль), проміжну сполуку 25 (1,2 г, 4,39 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (46 мг, 0,04 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (72 мг, 0,15 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (3,88 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °С упродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом; органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

15 Вихід: 1,78 г проміжної сполуки 26 (81 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 598$, ЧУ = 2,131 хв

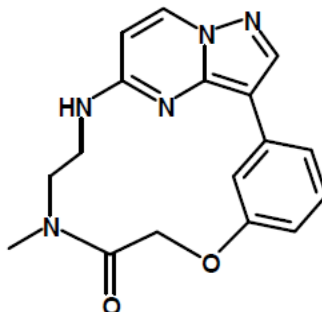
Приготування проміжної сполуки 27



20 Проміжну сполуку 26 (1,78 г, 2,98 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (12 мл/ммоль) і додавали 6N водний розчин хлористоводневої кислоти (12 мл/ммоль). Суміш перемішували при 60 °С упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 27 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 342$, ЧУ = 0,442 хв

Приготування зразка 5



25 Розчин проміжної сполуки 27 (1,125 г, 2,98 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (1,56 мл, 8,94 ммоль) в N, N-диметилформаміді (150 мл) повільно додавали за допомогою перистальтичного насоса Марлоу впродовж 1 години до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (2,49 г, 6,56 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (3,64 мл, 20,86 ммоль) в N, N-диметилформаміді (75 мл). Реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі ще упродовж 1 години після того, як додавання було завершено. Суміш гасили водним розчином амонію (25 %). Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали дихлорметан. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію; водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали

5

сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 512 мг зразка 5 (53 %)

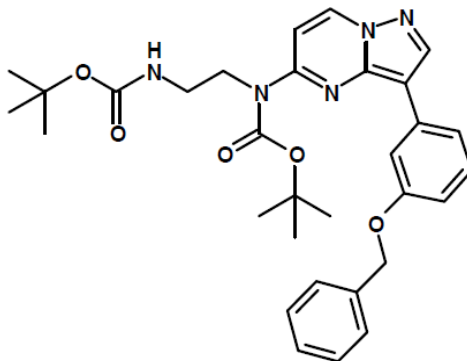
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 324$, ЧУ = 2,097 хв

10

Приклад 6

Зразок 6 готували відповідно до загальної схеми 4.

Приготування проміжної сполуки 28



Бензилбромід (0,53 мл, 4,47 ммоль) додавали до суспензії проміжної сполуки 7 (2,0 г, 4,26 ммоль) в ацетонітрилі (13 мл). Суміш перемішували при 80 °С упродовж 3 годин. Додавали етилацетат; органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 28 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

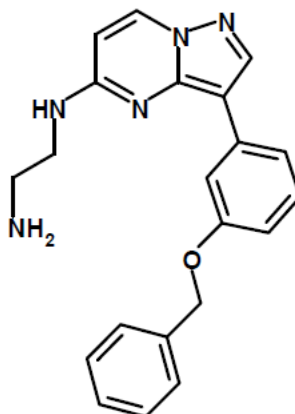
15

Вихід: 2,4 г проміжної сполуки 28 (100 %)

20

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 560$, ЧУ = 2,125 хв

Приготування проміжної сполуки 29



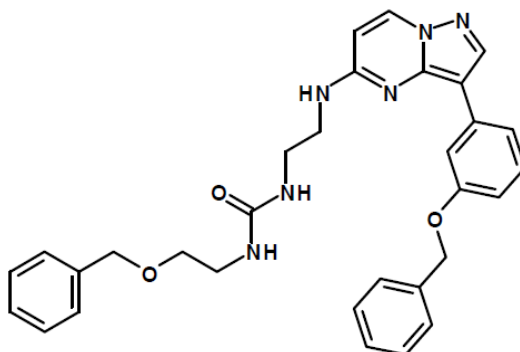
Проміжну сполуку 28 (2,4 г, 4,29 ммоль) розчиняли в 4N хлористоводневій кислоті у метанолі (13 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали етилацетат, а органічний шар промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 29 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

25

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 360$, ЧУ = 0,729 хв

30

Приготування проміжної сполуки 30

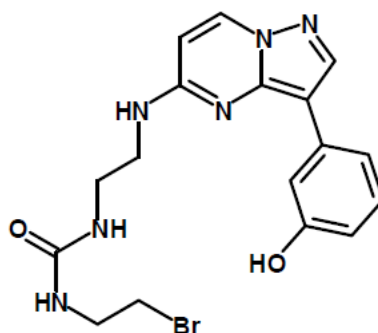


Розчин N, N-диізопропілетиламіну (2,31 мл, 13,2 ммоль) та проміжної сполуки 29 (0,79 мг, 2,2 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (6,6 мл) (+ декілька краплин N, N-диметилформаміду) додавали краплинами до розчину 1,1'-карбоніл діімідазолу (0,61 г, 3,74 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години і додавали 2-бензілоксиетанамін (0,998 г, 6,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції додавали етилацетат, а органічний шар промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,065 г проміжної сполуки 30 (90 %)

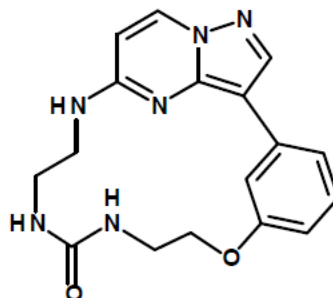
Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 537$, ЧУ = 1,035 хв

Приготування проміжної сполуки 31



Проміжну сполуку 30 (1 г, 1,86 ммоль) суспендували у дихлорметані (5,6 мл) і охолоджували на крижаній бані. Додавали трибромід бору (1М розчин у дихлорметані, 3,72 мл, 3,72 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 18 годин. Це дало суміш похідних гідроксильної групи та бромів. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані та додавали метанол. Додавали дихлорметан до повного розчинення продукту. Суміш використовували без додаткового очищення на наступному етапі.

Приготування зразка 6



Карбонат цезію (3,03г, 9,30 ммоль) суспендували в N, N-диметилацетаміді (120 мл) і нагрівали до 50 °С. Розчин проміжної сполуки 31 (780 мг, 1,86 ммоль) у дихлорметані додавали краплинами впродовж 3 годин. Реакційну суміш відфільтровували і упарювали під зниженим тиском. Залишок суспендували в етилацетаті та промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був

очищений за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, розчинник видаляли при зниженому тиску при охолодженні.

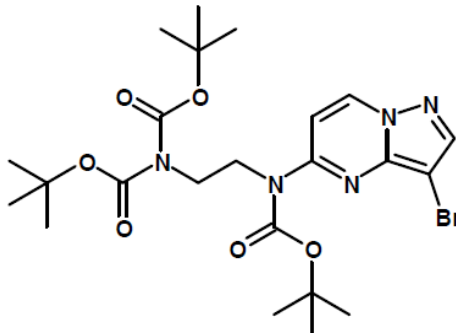
Вихід: 7 мг зразка 5 (1 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 339$, ЧУ = 1,528 хв

5 Приклад 7

Зразок 7 готували відповідно до загальної схеми 3.

Приготування проміжної сполуки 32

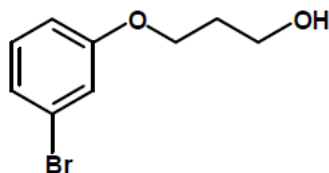


10 Трет-бутоксикарбоніловий ангідрид (2,82 г, 12,90 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 6 (2,3 г, 6,45 ммоль), тріетиламіну (1,63 мл, 16,13 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (16 мг, 0,13 ммоль) у тетрагідрофурани (19 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,65 г проміжної сполуки 32 (46 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 556-558$, ЧУ = 2,094 хв

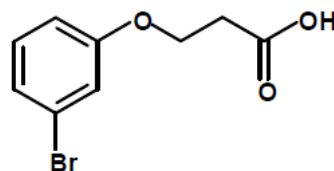
Приготування проміжної сполуки 33



20 Суміш 3-бромфенолу (5,26 г, 30,4 ммоль), 3-бромпропану-1-ол (6,60 мл, 67 ммоль) і карбонату калію (14,71 г, 106,4 ммоль) в ацетонітрилі (91 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 33 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 231-233$, ЧУ = 0,967 хв

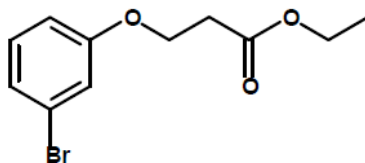
Приготування проміжної сполуки 34



30 До розчину проміжної сполуки 33 (7,02 г, 30,4 ммоль) в ацетоні (91 мл) додавали суміш води і сірчаної кислоти (14,9 мл; 2:1) при 0 °С і суміш перемішували упродовж декількох хвилин. Після цього додавали краплями оксид хрому (VI) (12,16 мл, 121,60 ммоль); суміш перемішували при 0 °С упродовж 5 годин. Реакційну суміш гасили 2-пропанолом (5 мл), а розчинник видаляли при зниженому тиску.

35 Метод РХ/МС 1: MH^+ = іонізація відсутня, ЧУ = 0,208 хв

Приготування проміжної сполуки 35

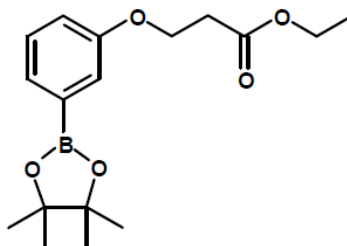


До перемішаного розчину проміжної сполуки 34 (7.45 г, 30,4 ммоль) в етанолі додавали краплинами при 0 °С розчин сірчаної кислоти (1,62 мл, 30,4 ммоль) в етанолі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, упарювали та додавали етилацетат. Органічний шар промивали бікарбонатом натрію, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 35 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Вихід: 8,28 г проміжної сполуки 35 (100 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 273-275$, ЧУ = 1,362 хв

Приготування проміжної сполуки 36

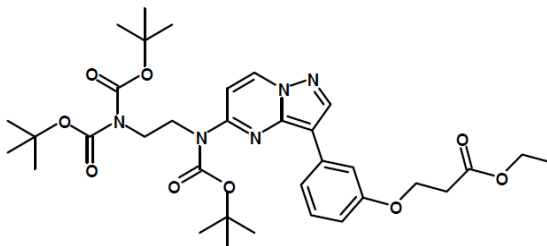


1,4-Діоксан (44 мл) дегазували шляхом продування через нього азоту. Додавали проміжну сполуку 35 (4,0 г, 14,65 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (4,46 г, 17,58 ммоль), [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (122 мг, 0,15 ммоль) та ацетат калію (4,31 г, 43,95 ммоль). Суспензію перемішували в середовищі азоту при 80 °С упродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 3,03 г проміжної сполуки 36 (65 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 321$, ЧУ = 1,591 хв

Приготування проміжної сполуки 37

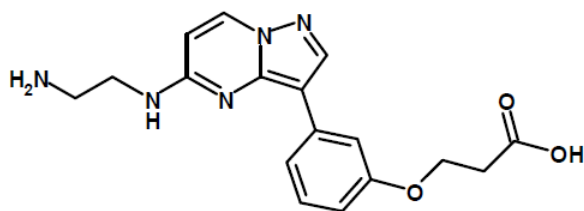


Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 7 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 32 (1,55 г, 2,79 ммоль), проміжну сполуку 36 (1,16 г, 3,63 ммоль), тетракіс(трифенілфосфіно)паладій(0) (35 мг, 0,03 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-триізопропілбіфеніл (Xphos) (52 мг, 0,11 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (2,95 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом; органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,78 г проміжної сполуки 37 (95 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 670$, ЧУ = 2,247 хв

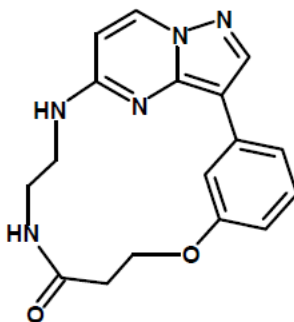
Приготування проміжної сполуки 38



Проміжну сполуку 37 (1,78 г, 2,66 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (8 мл) і додавали водний розчин 6N хлористоводневої кислоти (12 мл/ммоль). Суміш перемішували при 60 °С упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 38 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 342$, ЧУ = 0,470 хв

Приготування зразка 7



Розчин проміжної сполуки 38 (1,005 г, 2,66 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (2,0 мл, 7,98 ммоль) в N, N-диметилформаміді (167мл) повільно додавали за допомогою перистальтичного насоса Марлоу впродовж 1 години до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (2,22 г, 5.85 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (3,25 мл, 18,62 ммоль) в N, N-диметилформаміді (83 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще упродовж 1 години після того, як додавання було завершено. Суміш гасили водним розчином амонію (25 %). Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали етилацетат. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

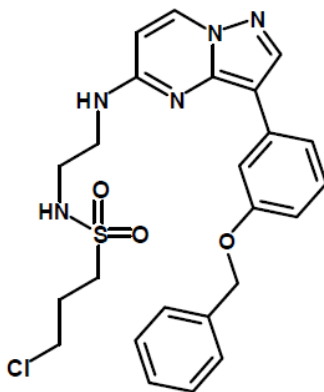
Вихід: 120 мг зразка 7 (14 % на двох етапах)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 339$, ЧУ = 2,275 хв

Приклад 8

Зразок 8 готували відповідно до загальної схеми 4.

Приготування проміжної сполуки 39

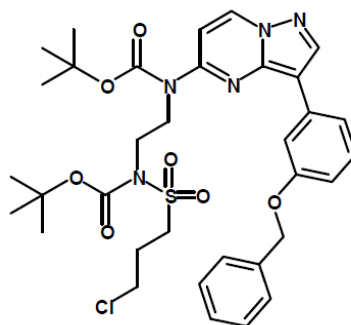


Триетиламін (1,78 мл, 12,87 ммоль) і 3-хлорпропан-1-сульфоніл хлорид (0,79 мл, 6,44 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 38 (1,7 г, 4,29 ммоль) у дихлорметані (13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали додатковий

3-хлорпропан-1-сульфоніл хлорид (0,26 мл, 2,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем за допомогою гексану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 500$, ЧУ = 1,003 хв

Приготування проміжної сполуки 40

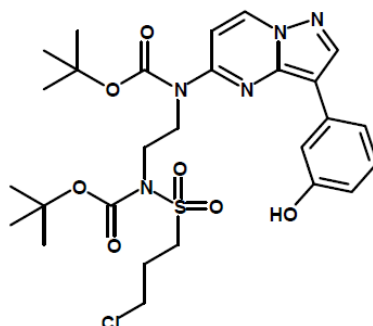


Проміжну сполуку 39 (2,145 г, 4,29 ммоль), трет-бутоксикарбоніловий ангідрид (2,06 г, 9,44 ммоль), тріетиламін (1,78 мл, 12,87 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридин (53 мг, 0,43 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (13 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником у герметизованій пробірці упродовж 6 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,27 г проміжної сполуки 40 (42 % на двох етапах).

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 700$, ЧУ = 2,252 хв

Приготування проміжної сполуки 41

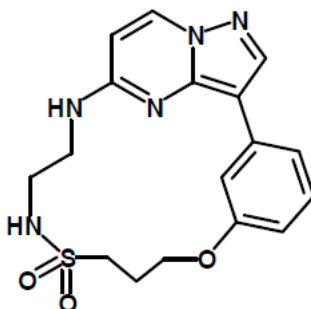


Проміжну сполуку 40 (0,720 г, 1,03 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (10 мл) і додавали Pd/C (0,1 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі в середовищі водню упродовж 20 годин. Додавали додатковий Pd/C (0,1 г) і метанол (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі в середовищі водню впродовж 66 годин. Реакційну суміш фільтрували над целітом, залишок промивали дихлорметаном і метанолом. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок був очищений за допомогою колонкової хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 100 мг проміжної сполуки 41 (16 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 610$, ЧУ = 1,034 хв

Приготування зразка 8



Проміжну сполуку 41 (0,21 г, 0,34 ммоль) у N, N-диметилацетаміді (15 мл) додавали краплями до розчину карбонату цезію (0,55 г, 1,70 ммоль), йодиду калію (113 мг, 0,68 ммоль) і йодиду тетрабутиламонію (11 мг, 0,03 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл). Суміш перемішували при 90 °С упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином. Відокремлювали органічний шар, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували. Подальше очищення було проведено за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

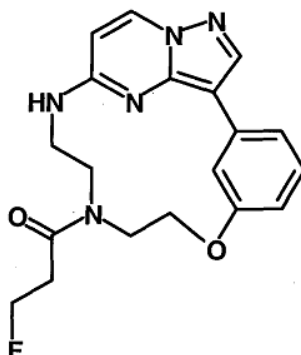
Вихід: 35 мг зразка 8 (28 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 374$, ЧУ = 2,590 хв

Приклад 9

Приготування зразка 9

Зразок 9 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12,5.2,1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (0,15 г, 0,452 ммоль), 3-фторпропанову кислоту (50 мг, 0,50 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (0,269 мл, 1,58 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,36 мл). Додали О-(бензотріазол-1-їл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (НВТУ) (0,205 г, 0,54 ммоль), після чого суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску; залишок був очищений за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, розчинник видаляли при зниженому тиску.

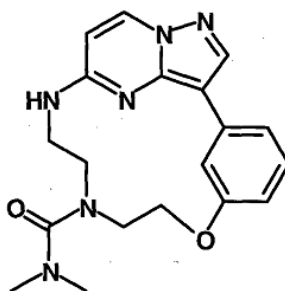
Вихід: 20 мг зразка 9 (12 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 370$, ЧУ = 2,917 хв

Приготування зразка 10

Приклад 10

Зразок 10 готували відповідно до загальної схеми 1.



До розчину 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлориду (0,15 г, 0,452 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (0,230 мл, 1,35 ммоль) у N, N-диметилформаміді (1,35 мл) додавали N, N-диметилкарбамоїл хлорид (57 мг, 0,557 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол. Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години, осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

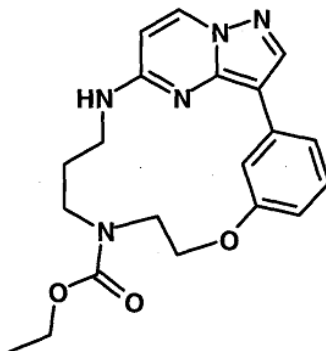
Вихід: 123 мг зразка 10 (74 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 367, ЧУ = 2,939 хв

Приклад 11

Приготування зразка 11

Зразок 11 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-окса-10,14,18,19,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоса-1(21),2(23),3,5,15(22),16,19-гептен гідрохлорид одержували згідно з аналогічними методиками синтезу, що були описані для одержання проміжної сполуки 7, за допомогою трет-бутил N-(3-амінопропіл)-N-[2-(трет-бутил(диметил)силіл)оксиетил]карбамату для сполучення зі скаффолдом і (3-гідроксифеніл)боронової кислоти для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після TBDMS депротекції за допомогою умов реакції Міцунобу. Незахищений 7-окса-10,14,18,19,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоса-1(21),2(23),3,5,15(22),16,19-гептен гідрохлорид був одержаний після Вос-депротекції в кислих умовах.

Етил карбонохлоридат (100 мкл, 1,01 ммоль) додавали при 0 °С до розчину 7-окса-10,14,18,19,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоса-1(21),2(23),3,5,15(22),16,19-гептен гідрохлориду (350 мг, 1,01 ммоль) і триетиламіну (349 мкл, 2,52 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Додавали воду, продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

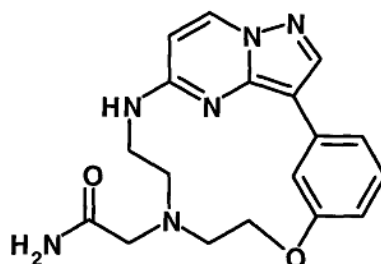
Вихід: 212 мг зразка 11 (55 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 382, ЧУ = 3,414 хв

Приклад 12

Приготування зразка 12

Зразок 12 готували відповідно до загальної схеми 1.



2-Бромоацетамід (80 мг, 0,58 ммоль) додавали до суспензії 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлориду (175 мг, 0,527 ммоль) і бікарбонату калію (158 мг, 1,58 ммоль) в ацетонітрилі (1,58 мл). Суспензію перемішували у режимі зворотного холодильника упродовж 2 годин. Додавали 2-бромоацетамід (65 мг, 0,474 ммоль) і бікарбонат калію (32 мг, 0,316 ммоль), суміш перемішували у режимі зворотного холодильника упродовж 6 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а сирий продукт перемішували в суміші метанол/H₂O (1:1). Осад фільтрували, промивали метанолом та ефіром і перекристалізовували з гарячого метанолу/дихлорметану (4:1). Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 225 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (15 мкл, 0,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску; сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували під вакуумом.

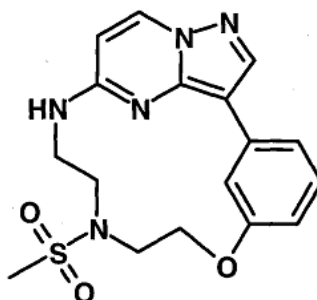
Вихід: 146 мг зразка 12 (71 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 353, ЧУ = 1,889 хв

Приклад 13

Приготування зразка 13

Зразок 13 готували відповідно до загальної схеми 1.



Метансульфоніл хлорид (45 мкл, 0,58 ммоль) додавали до розчину 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлориду (175 мг, 0,527 ммоль) і діізопропілетиламіну (269 мкл, 1,58 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,58 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Додавали метансульфоніл хлорид (12 мкл, 0,16 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали метанол. Осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 155 мг зразка 13 (79 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 374, ЧУ = 3,011 хв

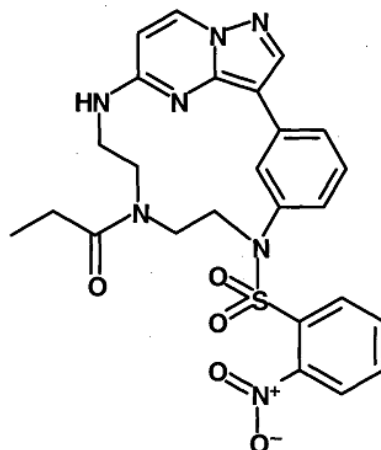
Приклад 14

Приготування зразка 14

Зразок 14 готували відповідно до загальної схеми 1.

7-[(2-нітробензол)сульфоніл]-7,10,13,17,18,21-гексаазатетрацикло [12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса- 1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен готували відповідно до подібної методики синтезу для того, щоб одержати проміжну сполуку 7 з використанням проміжної сполуки 4 для крос-сполучення зі скаффолдом і ((3-амінофеніл)бороновою кислотою для крос-сполучення за Судзукі. Після крос-сполучення за Судзукі анілінова NH група була захищена нозилхлоридом у класичних умовах. Замикання кільця досягали після TBDMS депротекції за допомогою умов реакції Міцунобу. ВОС-незахищений 7-[(2-нітробензол)сульфоніл]-7,10,13,17,18,21-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен одержували після ВОС-депротекції в кислих умовах.

Приготування проміжної сполуки 42

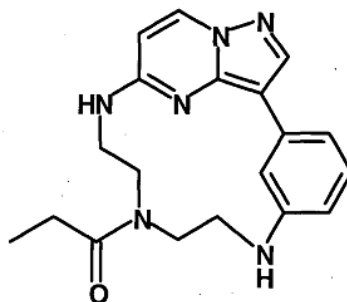


7-[(2-нітробензол)сульфоніл]-7,10,13,17,18,21-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен
 5 гідрохлорид (495 мг, 0,96 ммоль) і триетиламін (334 мкл, 2,40 ммоль) перемішували в сухому тетрагідрофурані (2,88 мл). Додавали пропаноїл хлорид (90 мкл, 1,06 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 1 години. Додавали іншу кількість пропаноїл хлориду (9 мкл, 0,106 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі ще упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а осад розтирали в метанолі. Тверду речовину відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і висушували під вакуумом.

10 Вихід: 417 мг проміжної сполуки 42 (81 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 536$, ЧУ = 0,877 хв

Приготування зразка 14



15 До розчину проміжної сполуки 42 (417 мг, 0,78 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2,34 мл) додавали карбонат цезію (508 мг, 1,56 ммоль) і тіофенол (100 мкл, 0,94 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 4 годин. Додавали етилацетат, органічний шар промивали водою, висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт був очищений за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник
 20 видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 197 мг зразка 14 (72 %)

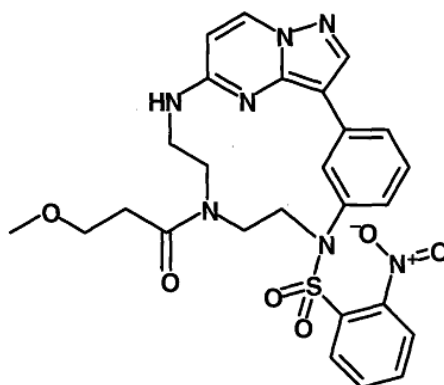
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 351$, ЧУ = 2,700 хв

Приклад 15

Приготування зразка 15

25 Зразок 15 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 43



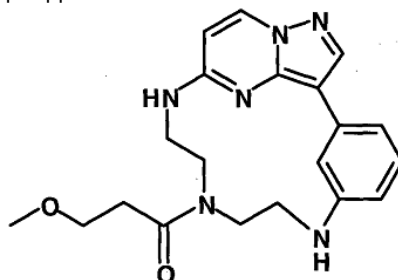
7-[(2-нітробензол)сульфоніл]-7,10,13,17,18,21-гексаазатетрацикло
[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен гідрохлорид (600 мг, 1,13
ммоль), 3-метоксипропанову кислоту (120 мкл, 1,24 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (494 мкл,
2,83 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (5 мл). Додавали O-(бензотріазол-1-їл)-N,
N,N",N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (516 мг, 1,36 ммоль) і суміш
перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Додавали діетиловий ефір,
органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та сольовим
розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при
зниженому тиску. Продукт був очищений за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з
використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали; розчинник
видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 558 мг проміжної сполуки 43 (85 %)

Метод РХ/МС 1: МН⁺ = 580, ЧУ = 0,858 хв

Приготування зразка 15

Зразок 15 готували відповідно до загальної схеми 1.



Карбонат цезію (626 мг, 1,92 ммоль) і тіофенол (120 мкл, 1,15 ммоль) розчиняли в N, N-
диметилформаміді (5 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 10 хвилин.
Додавали розчин проміжної сполуки 43 (558 мг, 0,96 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5 мл).
Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали етилацетат і
органічний шар промивали 1М водним розчином гідроксиду натрію і водою. Органічний шар
висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт очищували
за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та
метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

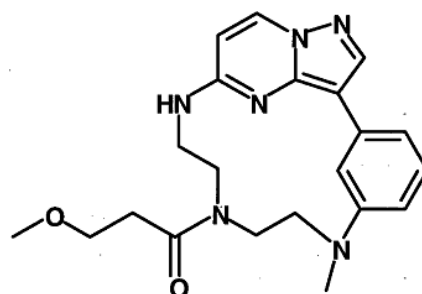
Вихід: 258 мг зразка 15 (68 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 395, ЧУ = 1,910 хв

Приклад 16

Приготування зразка 16

Зразок 16 готували відповідно до загальної схеми 1.



Суміш зразка 15 (220 мг, 0,56 ммоль), формальдегіду (70 мг, 0,84 ммоль) і крижаної оцтової кислоти (32 мкл, 0,56 ммоль) перемішували при кімнатній температурі упродовж 30 хвилин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (237 мг, 1,12 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 1 години. Додавали етилацетат, органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, розчинник видаляли при зниженому тиску.

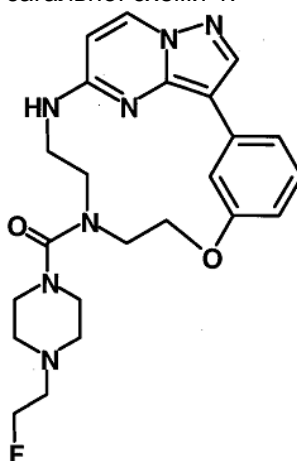
Вихід: 176 мг зразка 16 (77 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 409$, ЧУ = 2,224 хв

Приклад 17

Приготування зразка 17

Зразок 17 готували відповідно до загальної схеми 1.



Суміш 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлориду (300 мг, 0,904 ммоль) і диізопропілетиламіну (616 мкл, 3,62 ммоль) у тетрагідрофурані (2,5 мл) та N, N-диметилформаміду (2,5 мл) додавали краплями до розчину ди(імідазол-1-іл)метанону (220 мг, 1,356 ммоль) у тетрагідрофурані (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали 1-(2-фторетил)піперазин гідрохлорид (229 мг, 1,36 ммоль); реакційну суміш перемішували при 80 °C упродовж 63 годин і при 110°C упродовж 24 годин. Додавали ди(імідазол-1-іл)метанон (150 мг, 0,904 ммоль) і суміш перемішували при 110 °C упродовж 18 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок очищували за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали; розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 520 мкл), додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (48 мкл, 0,191 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували та висушували під вакуумом.

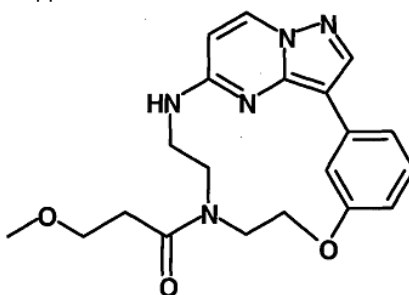
Вихід: 84 мг зразка 17 (19 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 454$, ЧУ = 2,032 хв

Приклад 18

Приготування зразка 18

Зразок 18 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (175 мг, 0,527 ммоль), 3-метоксипропанову

кислоту (54 мг, 0,58 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (313 мкл, 1,84 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (2,10 мл). Додавали O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (239 мг, 0,63 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол.

Осад відфільтровували, і висушували при зниженому тиску.

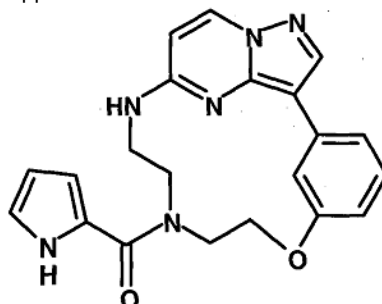
Вихід: 167 мг зразка 18 (83 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 382$, ЧУ = 2,813 хв

Приклад 19

Приготування зразка 19

Зразок 19 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (175 мг, 0,527 ммоль), 1Н-пірол-2-карбонову кислоту (64 мг, 0,58 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (313 мкл, 1,84 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (2,10 мл). Додавали O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (239 мг, 0,63 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Реакційну суміш вливали в етилацетат, органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Додавали метанол і осад фільтрували. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

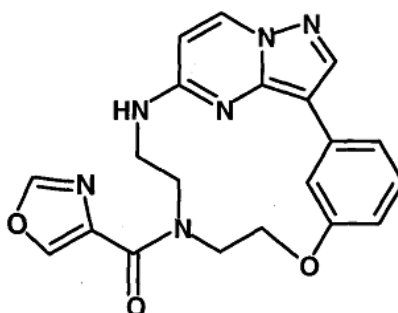
Вихід: 64 мг зразка 19 (31 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 389$, ЧУ = 3,208 хв

Приклад 20

Приготування зразка 20

Зразок 20 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (128 мг, 0,386 ммоль), оксазол-4-карбонову кислоту (48 мг, 0,425 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (230 мкл, 1,35 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,16 мл). Додавали O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (174 мг, 0,46 ммоль); суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол. Осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

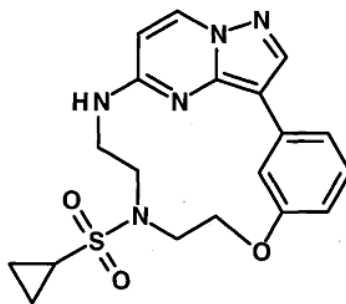
Вихід: 125 мг зразка 20 (83 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 391$, ЧУ = 2,988 хв

Приклад 21

Приготування зразка 21

Зразок 21 готували відповідно до загальної схеми 1.



Циклопропансульфоніл хлорид (81 мг, 0,58 ммоль) додавали до розчину 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлориду (175 мг, 0,527 ммоль) і диізопропілетиламіну (269 мкл, 1,58 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,58 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 4 годин. Додавали циклопропансульфоніл хлорид (22 мг, 0,16 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали метанол. Осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 125 мг зразка 21 (59 %)

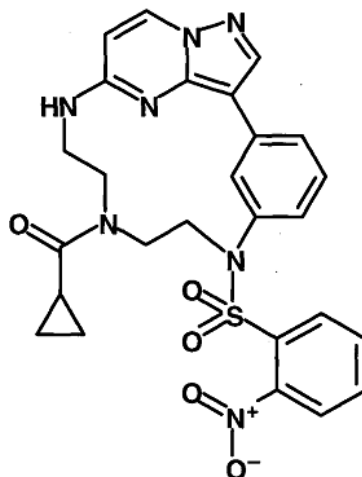
Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 400, ЧУ = 3,288 хв

Приклад 22

Приготування зразка 22

Зразок 22 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 44

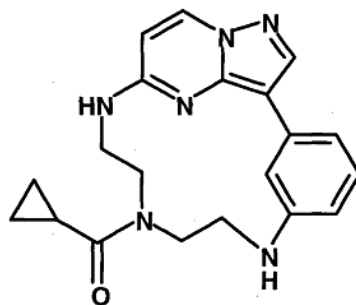


7-[(2-нітробензол)сульфоніл]-7,10,13,17,18,21-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен гідрохлорид (315 мг, 0,61 ммоль) і триетиламін (211 мкл, 1,52 ммоль) перемішували у сухому тетрагідрофурані (5,00 мл) упродовж 5 хвилин. Додавали циклопропанкарбоніл хлорид (60 мкл, 0,67 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 190 мг проміжної сполуки 44 (57 %)

Метод РХ/МС 1: МН⁺ = 548, ЧУ = 0,921 хв

Приготування зразка 22



Тіофенол (40 мкл, 0,42 ммоль) і карбонат цезію (228 мг, 0,70 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (0,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі упродовж 15 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 43 (190 мг, 0,35 ммоль) у N, N-диметилформаміді (0,5 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додавали етилацетат; органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт був очищений за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

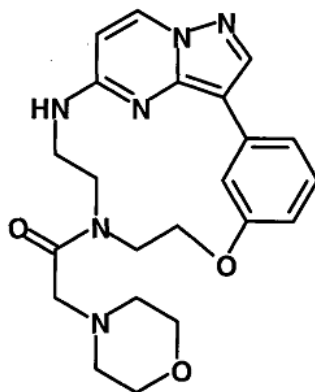
Вихід: 82 мг зразка 22 (65 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 363$, ЧУ = 2,740 хв

Приклад 23

Приготування зразка 23,

Зразок 23 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (150 мг, 0,452 ммоль), 2-морфолін-оцтової кислоти гідрохлорид (90 мг, 0,497 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (384 мкл, 2,26 ммоль) були розчинені в N, N-диметилформаміді (1,80 мл). Додавали О-(бензотріазол-1-їл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (НВТУ) (205 мг, 0,54 ммоль); суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол. Осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 100 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (90 мкл, 0,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 90 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 155 мг зразка 23 (75 %)

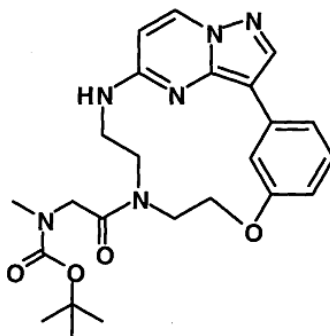
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 423$, ЧУ = 1,942 хв

Приклад 24

Приготування зразка 24,

Зразок 24 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 45

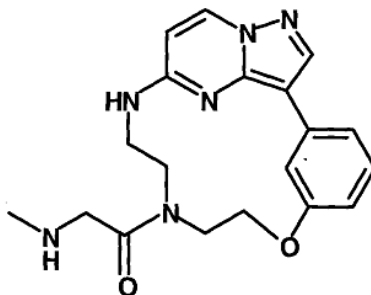


7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (125 мг, 0,377 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)оцтову кислоту (79 мг, 0,415 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (224 мкл, 1,32 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,13 мл). Додавали О-(бензотріазол-1-їл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (НВТУ) (171 мг, 0,45 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали метанол і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 1 години. Осад відфільтровували і перекристалізовували з гарячого розчину метанол/дихлорметан (4:1).

Вихід: 122 мг проміжної сполуки 45 (69 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 427, ЧУ = 3,412 хв

Приготування зразка 24,



Проміжну сполуку 44 (119 мг, 0,255 ммоль) перемішували з 4N HCl у 1,4-діоксані (1,02 мл, 0,255 ммоль) упродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску; сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували під вакуумом.

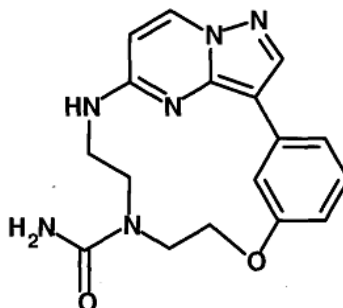
Вихід: 101 мг зразка 24 (98 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 367, ЧУ = 1,875 хв

Приклад 25

Приготування зразка 25,

Зразок 25 готували відповідно до загальної схеми 1.



Сечовину (29 мг, 0,490 ммоль) додавали до розчину 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлориду (125 мг, 0,377 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (74 мкл, 0,57 ммоль) у N, N-диметилацетаміді (1,13 мл). Суміш перемішували при 110 °С упродовж 18 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали метанол і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 1 години. Осад відфільтровували і рекристалізували з гарячого метанолу/дихлорметану (4:1).

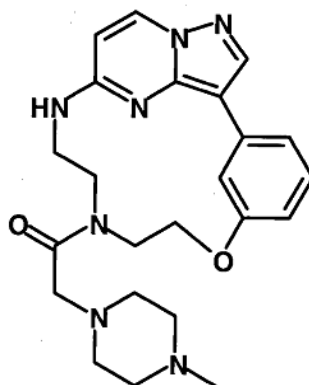
Вихід: 98 мг зразка 25 (77 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 339, ЧУ = 2,412 хв

Приклад 26

Приготування зразка 26,

Зразок 26 готували відповідно до загальної схеми 1.



5 7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-
1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (150 мг, 0,452 ммоль), 2-морфолін-оцтової
кислоти гідрохлорид (90 мг, 0,497 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (384 мкл, 2,26 ммоль)
розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,80 мл). Додавали О-(бензотріазол-1-їл)-N, N,N",N'-
10 тетраметилуронію гексафлуорофосфат (НВТУ) (205 мг, 0,54 ммоль) і перемішували суміш при
кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали
метанол. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Осад
відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт розчиняли у
дихлорметані/метанолі (4:1, 200 мл) і додавали 4N HCl в 1,4-діоксані (84 мкл, 0,368 ммоль).
15 Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник
видаляли при зниженому тиску, а сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і
висушували при зниженому тиску.

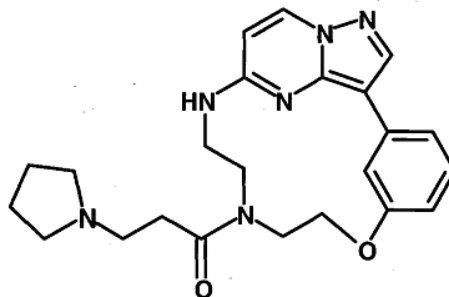
Вихід: 142 мг зразка 26 (67 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 436, ЧУ = 1,930 хв

Приклад 27

Приготування зразка 27,

Зразок 27 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-

1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (125 мг, 0,377 ммоль), 3-піролідін-1-їл-
25 пропанової кислоти гідрохлорид (75 мг, 0,415 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (321 мкл, 1,89
ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,50 мл). Додавали О-(бензотріазол-1-їл)-N,
N,N",N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (НВТУ) (171 мг, 0,45 ммоль) і перемішували
суміш при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і
додавали метанол. Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Осад
30 відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт розчиняли у
дихлорметані/метанолі (4:1, 200 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (65 мкл, 0,259 ммоль).
Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник
видаляли при зниженому тиску, а сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і
висушували при зниженому тиску.

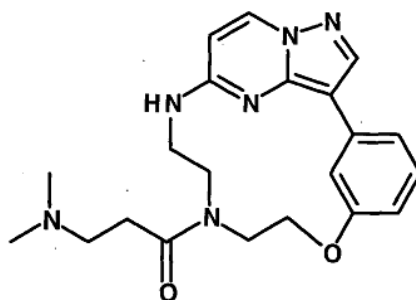
Вихід: 91 мг зразка 27 (53 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 421, ЧУ = 2,050 хв

Приклад 28

Приготування зразка 28,

Зразок 28 готували відповідно до загальної схеми 1.



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (100 мг, 0,301 ммоль), 3-диметиламінопропанової кислоти гідрохлорид (51 мг, 0,331 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (255 мкл, 1,50 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,20 мл). Додавали О-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (137 мг, 0,36 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол. Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Осад відфільтровували і рекристалізували з гарячого метанолу/дихлорметану (4:1). Сполуку очищали за допомогою HPLC зі зворотною фазою (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанол (4:1, 40 мл), додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (69 мкл, 0,276 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 102 мг зразка 28 (79 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 395, ЧУ = 1,977 хв

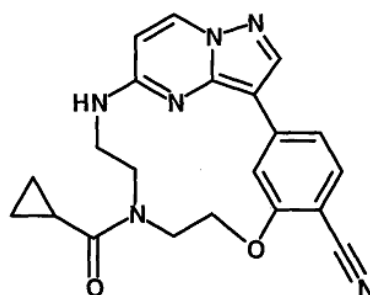
Приклад 29

Приготування зразка 29,

Зразок 29 готували відповідно до загальної схеми 1.

7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-5-карбонітрил одержували згідно з аналогічними методиками, описаними для приготування проміжної сполуки 7, використовуючи проміжну сполуку 4 для крос-сполучення зі скаффолдом і 2-гідрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-yl)бензонітрил для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після TBDMS депротекції за допомогою умов реакції Міцунобу.

Вос-незахищений 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-5-карбонітрил одержували після Вос-депротекції в кислих умовах.



7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-5-карбонітрил гідрохлорид (580 мг, 1,63 ммоль) і триетиламін (498 мкл, 3,59 ммоль) перемішували у сухому тетрагідрофурани (4,89 мл) упродовж 5 хвилин. Додавали циклопропанкарбоніл хлорид (160 мкл, 1,79 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 220 мг зразка 29 (35 %)

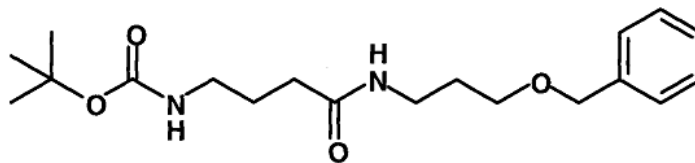
Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 389, ЧУ = 3,056 хв

Приклад 30

Приготування зразка 30,

Зразок 30 готують згідно із загальною схемою 1.

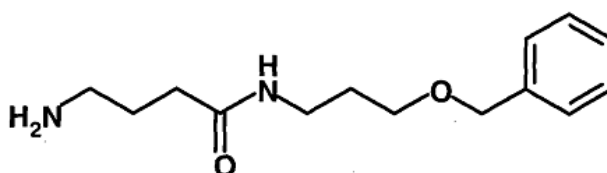
Приготування проміжної сполуки 46



4-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанову кислоту (12,0 г, 59,04 ммоль) і 3-бензилоксипропан-1-амін (11,91 г, 59,04 ммоль) розчиняли у дихлорметані (360 мл). Додавали N, N-диізопропілетиламін (27,47 мл, 212,54 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 хвилин. Додавали O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (26,87 г, 70,85 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і розділяли два шари. Органічний шар промивали водою, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт був очищений за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем. Фракції продукту збирали; розчинник видаляли при зниженому тиску.

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 351$, ЧУ = 2,930 хв

Приготування проміжної сполуки 47

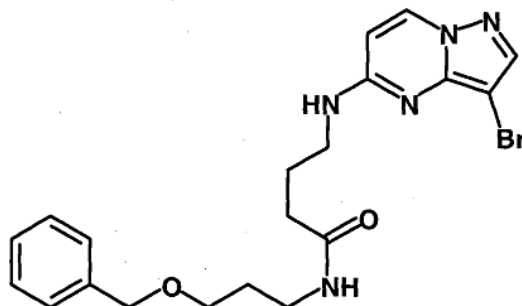


Проміжну сполуку 46 (4,0 г, 11,41 ммоль) розчиняли в 4N HCl у MeOH (34 мл); реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували і промивали толуолом. Осад промивали діетиловим ефіром і висушували під зниженим тиском.

Вихід: 3,2 г проміжної сполуки 47 (98 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 251$, ЧУ = 0,241 хв

Приготування проміжної сполуки 48

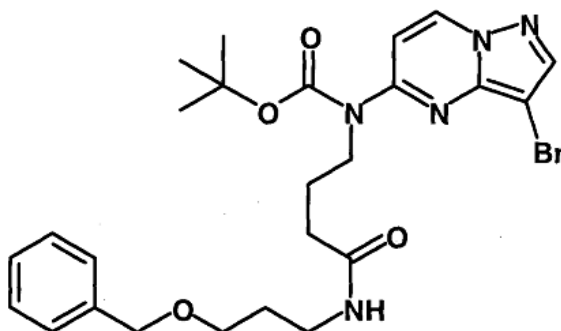


Суміш 3-бромо-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (2,00 г, 8,60 ммоль), проміжної сполуки 47 (2,37 г, 9,46 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (5,85 мл, 34,4 ммоль) в ацетонітрилі (25,8 мл) перемішували у режимі зворотного холодильника впродовж ночі. Додавали іншу кількість проміжної сполуки 46 (646 мг, 2,58 ммоль) і суміш перемішували у режимі зворотного холодильника упродовж ще 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 20 % до 100 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 2,3 г проміжної сполуки 48 (60 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 446$, ЧУ = 0,825 хв

Приготування проміжної сполуки 49

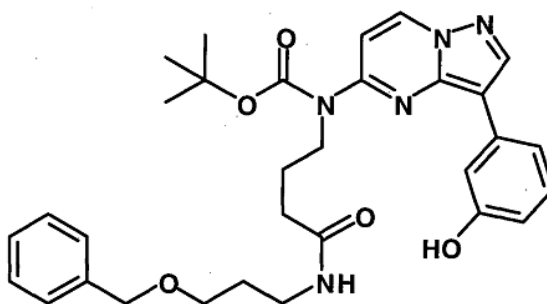


Трет-бутоксикарбоніловий ангідрид (1,18 г, 5,41 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 48 (2,3 г, 5,15 ммоль), тріетиламіну (786 мкл, 5,67 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (32 мг, 0,26 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували; розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою та сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 33 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 2,43 г проміжної сполуки 49 (86 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 447$ (-Вос), ЧУ = 1,117 хв

Приготування проміжної сполуки 50

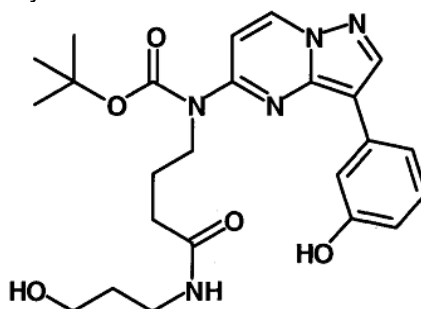


Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 13,35 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 49 (2,43 г, 4,45 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронової кислоти (0,64 г, 4,67 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (104 мг, 0,09 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (Xphos) (172 мг, 0,36 ммоль) і калію трифосфату трьохосновного (4,717 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °C упродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом і промивали органічний шар водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,91 г проміжної сполуки 50 (77 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 560$, ЧУ = 1,141 хв.

Приготування проміжної сполуки 51



Проміжну сполуку 50 (1,91 г, 3,41 ммоль) розчиняли у метанолі (65 мл) і додавали паладій (36 мг, 0,34 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в середовищі водню

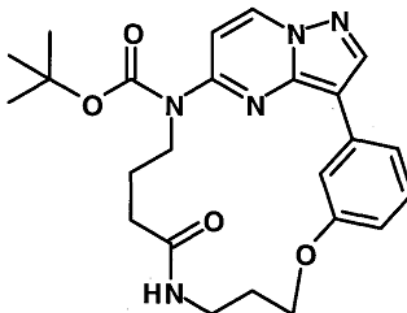
упродовж 24 годин. Реакційну суміш відфільтровували над целітом, залишок промивали метанолом. Розчинник видаляли при зниженому тиску; залишок був очищений колонковою хроматографією над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 100 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

5

Вихід: 641 мг проміжної сполуки 51 (40 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 470$, ЧУ = 0,803 хв

Приготування проміжної сполуки 52



10

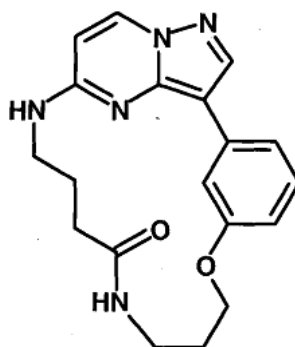
Розчин проміжної сполуки 51 (441 мг, 0,94 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (20 мл/ммоль) і розчин діізопропіл азодикарбоксилату (560 мкл, 2,82 ммоль) у толуолі (20 мл/ммоль) додавали одночасно впродовж 3 годин до розчину трифенілфосфіну (740 мг, 2,82 ммоль) в толуолі (75 мл/ммоль проміжної сполуки 50) при 90 °С. Суміш перемішували при 90 °С упродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували; розчинник видаляли при зниженому тиску.

15

Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 20 % до 80 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 240 мг проміжної сполуки 52 (57 %)

Приготування зразка 30,



20

Проміжну сполуку 52 (240 мг, 0,53 ммоль) розчиняли в 4N HCl у MeOH (1,59 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували і додавали діетиловий ефір. Осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

25

Вихід: 182 мг зразка 30 (98 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 352$, ЧУ = 2,612 хв

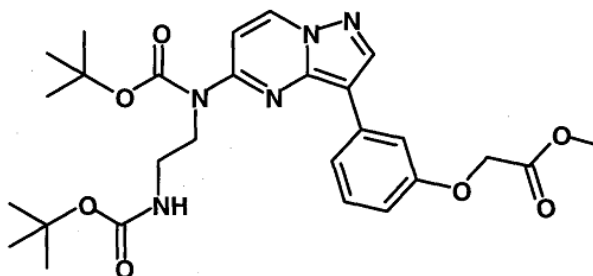
Приклад 31

Приготування зразка 31,

Зразок 31 готували відповідно до загальної схеми 2.

30

Приготування проміжної сполуки 53

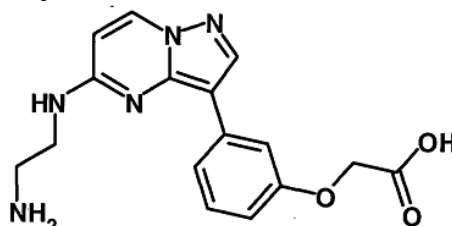


Проміжну сполуку 7 (1,62 г, 3,45 ммоль), метил-2-бромацетат (490 мг, 5.17 ммоль) і карбонат калію (954 мг, 6,90 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (10,35 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C упродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували. Додавали воду, продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 33 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,317 г проміжної сполуки 53 (70 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 442$ (-Вос), ЧУ = 1,166 хв

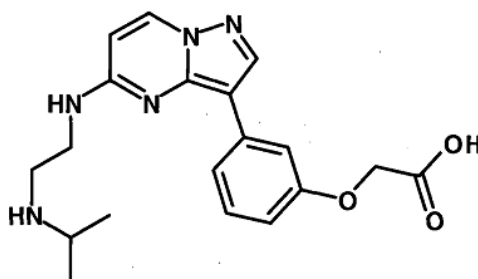
Приготування проміжної сполуки 54



Проміжну сполуку 53 (1,317 г, 2,43 ммоль) розчиняли в 4N HCl у 1,4-діоксані (7,29 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували і додавали діетиловий ефір. Осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Була одержана карбоксильна кислота.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 328$ (карбоксильна кислота)

Приготування проміжної сполуки 55

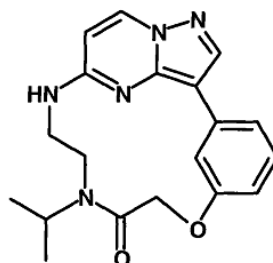


Ацетон (260 мкл, 3,52 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 54 (1,00, 2,93 ммоль) і триетиламіну (812 мкл, 5.86 ммоль) в 1,2-дихлоретан:метанол (1:1, 8,79 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали борогідрид натрію (812 мг, 5,86 ммоль) невеликими порціями і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 30 хвилин. Додавали воду і екстрагували сполуку дихлорметаном. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 20 % до 100 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 127 мг проміжної сполуки 55 (11 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 370$, ЧУ = 0,402 хв

Приготування зразка 31,



Суспензію проміжної сполуки 55 (127 мг, 0,34 ммоль) в N, N-диметилформаміді (12 мл) додавали краплями до розчину О-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуранію гексафлуорофосфату (HBTU) (390 мг, 1,02 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (347 мкл, 2,04 ммоль) в N, N-диметилформаміді (24 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був

очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 31 мг зразка 31 (26 %)

5 Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 353$, ЧУ = 2,507 хв

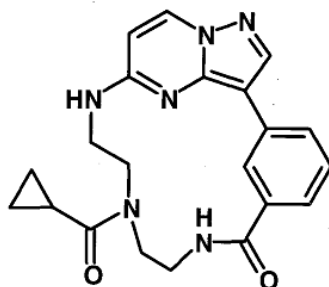
Приклад 32

Приготування зразка 32,

Зразок 32 готували відповідно до загальної схеми 1.

8,11,14,18,19,22-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]]трикоса-

10 1(21),2,4,6(23),15(22),16,19-гептен-7-он одержували відповідно до аналогічних методик синтезу, як описано для приготування проміжної сполуки 7, застосовуючи трет-бутил-N-[2-(2-аміноетил(трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил]карбамат для крос-сполучення зі скаффолдом та 3-боронбензойну кислоту для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після Вос-депротекції з використанням HBTU умов.



15

8,11,14,18,19,22-

гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]]трикоса-

1(21),2,4,6(23),15(22),16,19-гептен-7-он (120 мг, 0,372 ммоль) і триетиламін (63 мкл, 0,45 ммоль) перемішували у сухому тетрагідрофурани (1,12 мл) упродовж 5 хвилин. Додавали циклопропанкарбоніл хлорид (40 мкл, 0,41 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол. Осад фільтрували, промивали діетиловим ефіром і висушували при зниженому тиску.

20

Вихід: 102 мг зразка 32 (70 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 391$, ЧУ = 2,410 хв

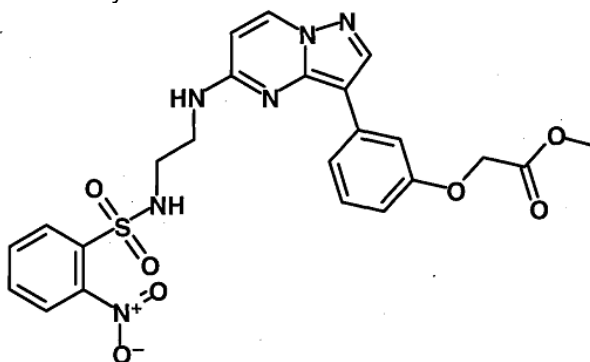
Приклад 33

25

Приготування зразка 33,

Зразок 33 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 56



30

2-Нітробензолсульфоніл хлорид (1,124 г, 5.073 ммоль) додавали невеликими порціями при 0 °С і в середовищі азоту до розчину проміжної сполуки 54 (1,277 г, 3,382 ммоль) і триетиламіну (1,646 мл, 11,84 ммоль) у дихлорметані (10,15 мл). Реакційну суміш перемішували упродовж 1 години, доводячи її до кімнатної температури. Додавали етилацетат і промивали органічний шар водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 20 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

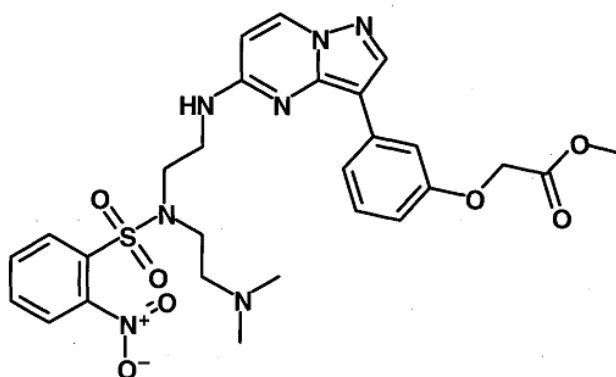
35

Вихід: 1,568 г проміжної сполуки 56 (88 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 527$, ЧУ = 0,837 хв

40

Приготування проміжної сполуки 57

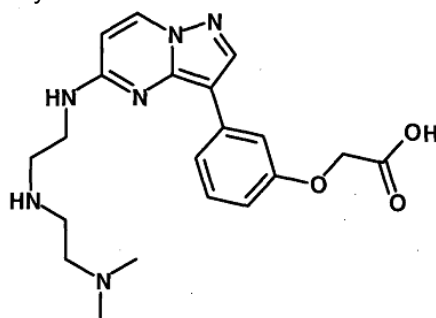


До розчину проміжної сполуки 56 (1,468 г, 2,788 ммоль), 2-диметиламіноетанолу (838 мкл, 8,364 ммоль) і трифенілфосфіну (1,828 г, 6,97 ммоль) у тетрагідрофурані (8,36 мл) та N, N-диметилформаміду (3 мл) додавали діізопропіл азодикарбоксилат (1,382 мл, 6,97 ммоль). Суміш перемішували при 70 °C упродовж 90 хвилин. Додавали додатковий 2-диметиламіноетанол (83,8 мкл, 0,836 ммоль), діізопропіл азодикарбоксилат (138,2 мкл, 0,697 ммоль) і трифенілфосфін (182,8 мг, 0,697 ммоль). Суміш перемішували при 70 °C упродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували; розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат, органічний шар промивали водою, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували. Продукт промивали діетиловим ефіром.

Вихід: 1,078 г проміжної сполуки 57 (65 %)

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 598, ЧУ = 0,283 хв

Приготування проміжної сполуки 58

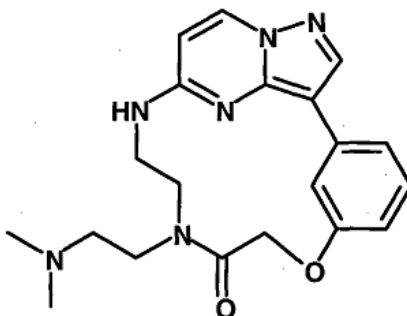


До розчину проміжної сполуки 57 (1,028 г, 1,72 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5,16 мл) додавали карбонат цезію (1,121 г, 3,44 ммоль) і тіофенол (211 мкл, 2,064 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали гідроксид натрію (206 мг, 5,16 ммоль) та воду (0,86 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 17 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 632 мг проміжної сполуки 58 (92 %)

Метод РХ/МС 2: MH^+ = 399, ЧУ = 1,410 хв

Приготування зразка 33,



Розчин проміжної сполуки 58 (583 мг, 1,461 ммоль) в N, N-диметилформаміді (44 мл) додавали краплями до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (1,66 г, 4,38 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,491 мл, 8,77 ммоль) в N, N-диметилформаміді (102 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол. Осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт (120 мг, 0,315 ммоль) розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 50 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (90 мкл, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, після чого сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 122 мг зразка 33 (77 %)

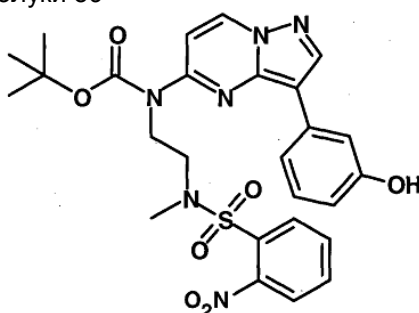
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 381$, ЧУ = 1,603 хв

Приклад 34

Приготування зразка 34,

Зразок 34 готували відповідно до загальної схеми 4.

Приготування проміжної сполуки 59

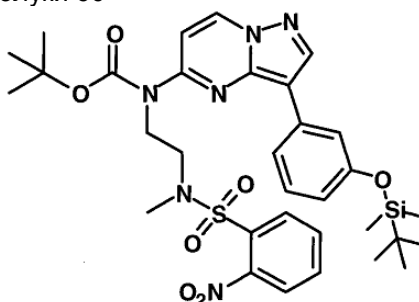


Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 20 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 21 (1,38 г, 2,48 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (440 мг, 3,22 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (58 мг, 0,05 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (95 мг, 0,20 ммоль) та калію трифосфат трьохосновний (2,63 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,21 г проміжної сполуки 59 (86 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 569$, ЧУ = 1,046 хв

Приготування проміжної сполуки 60

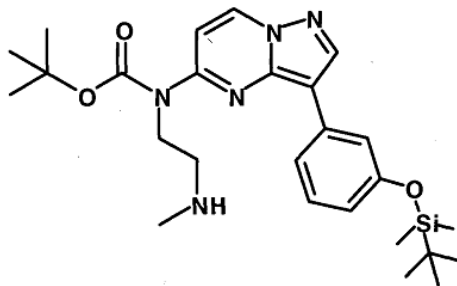


Трет-бутилдиметилсиліл хлорид (390 мг, 2,56 ммоль) додавали до суспензії проміжної сполуки 59 (1,21 г, 2,13 ммоль) і триетиламіну (442 мкл, 3,19 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 48 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином (3х). Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,10 г проміжної сполуки 60 (76 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 583$ (-Boc), ЧУ = 1,527 хв

Приготування проміжної сполуки 61

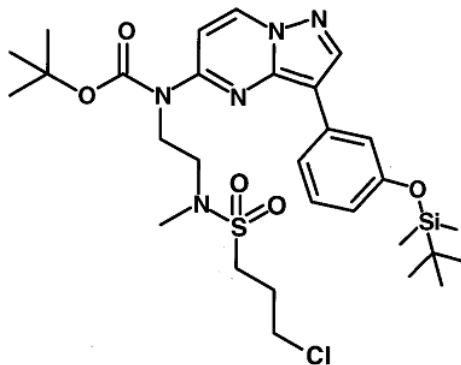


Карбонат цезію (1,049 г, 3,22 ммоль) і тіофенол (200 мкл, 1,93 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (2,42 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 15 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 60 (1,10 г, 1,61 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2,42 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Додавали етилацетат і промивали органічний шар 1М водним розчином гідроксиду натрію, висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 310 мг проміжної сполуки 61 (39 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 498$, ЧУ = 1,038 хв

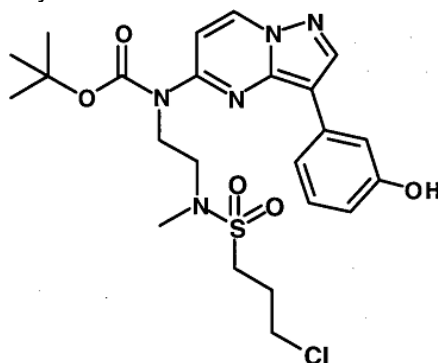
Приготування проміжної сполуки 62



3-хлорпропан-1-сульфоніл хлорид (80 мкл, 0,68 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 61 (310 мг, 0,62 ммоль) і триетиламіну (112 мкл, 0,81 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали воду, продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

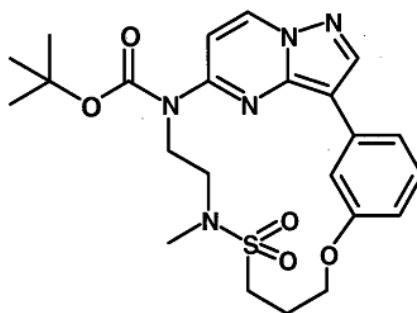
Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 639$, ЧУ = 1,523 хв

Приготування проміжної сполуки 63



Тетрабутилфторид амонію (1М розчин у тетрагідрофурані, 1 мл, 0,93 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 62 (396 мг, 0,62 ммоль) у тетрагідрофурані (1,86 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і промивали водою (3х) і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 525$, $ЧУ = 1,022$ хв
 Приготування проміжної сполуки 64

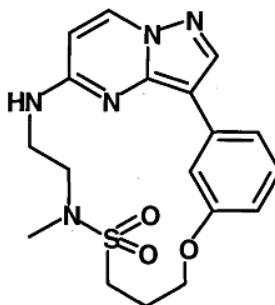


Розчин проміжної сполуки 63 (325 мг, 0,62 ммоль) в N, N-диметилформаміді (40 мл)
 5 додавали краплями до суспензії карбонату цезію (1,01 г, 3,10 ммоль) в N, N-
 диметилформаміді (20 мл) при 90°C впродовж 1 години. Тверду речовину відфільтровували,
 фільтрат випарювали при зниженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і промивали
 водою та сольовим розчином (2х). Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник
 10 видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою флеш-хроматографії із
 застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, розчинник
 видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 122 мг проміжної сполуки 64 (40 % на трьох етапах).

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 488$, $ЧУ = 1,061$ хв

Приготування зразка 34,



15 Проміжну сполуку 64 (120 мг, 0,25 ммоль) розчиняли у 2N HCl в метанолі (10 мл); суміш
 перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому
 тиску. Залишок суспендували у дихлорметані і додавали 7N амоній в метанолі (0,5 мл).
 Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою флеш-
 20 хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту
 збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали з діетиловим ефіром,
 після чого продукт висушували при зниженому тиску.

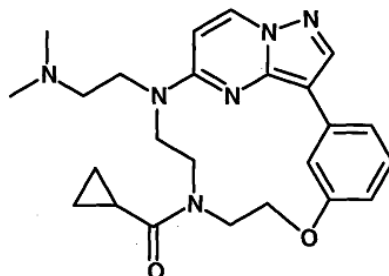
Вихід: 74 мг зразка 34 (76 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 388$, $ЧУ = 2,887$ хв

25 Приклад 35

Приготування зразка 35,

Зразок 35 готували відповідно до загальної схеми 1.



30 Диметил(2-{7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12,5.2.1^{2,6}.0^{17,20}}]докоса-
 1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-13-іл)етил)амін одержували відповідно до аналогічних
 методик синтезу, як описано для одержання проміжної сполуки 7, застосовуючи трет-бутил-N-
 [2-(трет-бутил(диметил)силіл)оксиетил]-N-[2-(2-диметиламіноетиламіно)етил]карбамат для
 крос-сполучення зі скаффолдом і (3-гідроксифеніл)боронову кислоту для крос-сполучення за

Судзукі. Замикання кільця досягали після TBDMS депroteкції за допомогою умов реакції Міцунобу. Незахищений диметил(2-{7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{4,7}{17,20}}докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-13-їл)етил)амін одержували після Вос-депротекції в кислих умовах.

Диметил(2-{7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{4,7}{17,20}}докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-13-їл)етил)амін (197 мг, 0,49 ммоль) і триетиламін (340 мкл, 2,45 ммоль) розчиняли у дихлорметані (2 мл) і охолоджували до 0 °С. Циклопропанкарбоніл хлорид (50 мкл, 0,59 ммоль) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Додавали етилацетат і промивали органічний шар водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, а продукт висушували при зниженому тиску.

Вихід: 70 мг зразка 35 (33 %)

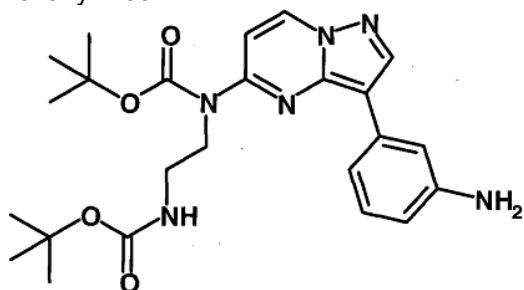
Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 435, ЧУ = 2,265 хв

Приклад 36

Приготування зразка 36,

Зразок 36 готували відповідно до загальної схеми 2.

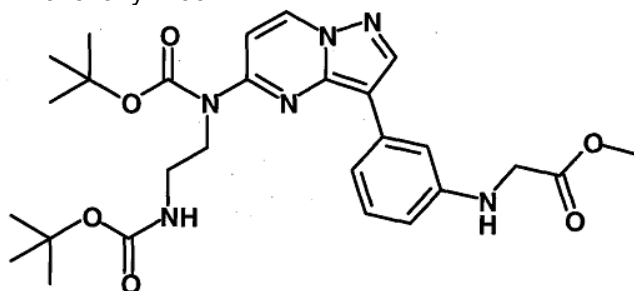
Приготування проміжної сполуки 65



Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 30 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 6 (2,277 г, 4,99 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (1,05 г, 6,487 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (116 мг, 0,10 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (191 мг, 0,40 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (5,296 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °С упродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом і промивали органічний шар водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 20 % до 100 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Метод РХ/МС 1: МН⁺ = 469, ЧУ = 0,945 хв

Приготування проміжної сполуки 66

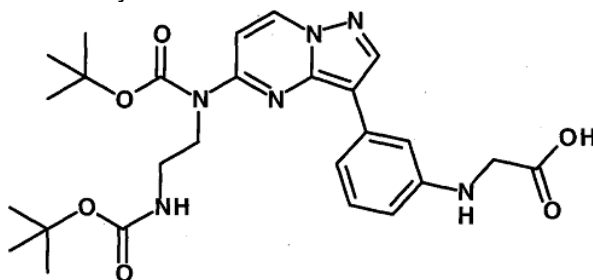


Проміжну сполуку 65 (1,209 г, 2,58 ммоль), метил-2-бромацетат (240 мг, 2,58 ммоль) і карбонат калію (535 мг, 3,87 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (7,74 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С упродовж 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували і розводили етилацетатом. Органічний шар промивали водою, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,281 г проміжної сполуки 66 (92 %)

Метод РХ/МС 1: МН⁺ = 541, ЧУ = 1,122 хв

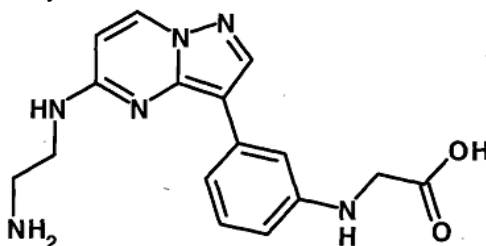
Приготування проміжної сполуки 67



Проміжну сполуку 66 (1,278 г, 2,364 ммоль) та літію гідроокису моногідрат (110 мг, 2,60 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (2:2:1, 14,2 мл) перемішували при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і випаровували двічі. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 527$, ЧУ = 0,983 хв

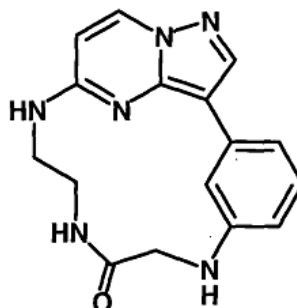
Приготування проміжної сполуки 68



Проміжну сполуку 67 (771 мг, 2,364 ммоль) розчиняли в 4N HCl у 1,4-діоксані (7,09 мл), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і випаровували двічі. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 327$, ЧУ = 0,275 хв

Приготування зразка 36,



Розчин проміжної сполуки 68 (773 мг, 2,37 ммоль) в N, N-диметилформаміді (71 мл) додавали краплями до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (2,70 г, 7,11 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (12,092 мл, 71,10 ммоль) в N, N-диметилформаміді (166 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Додавали 25 %-ний водний розчин амонію (2,5 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 30 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

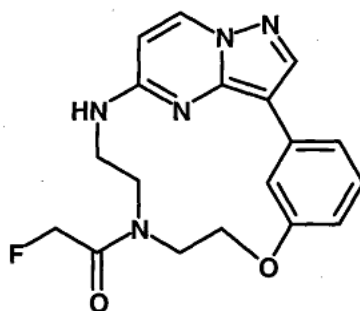
Вихід: 31 мг зразка 36 (26 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 309$, ЧУ = 1,757 хв

Приклад 37

Зразок 37 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування зразка 37,



7-Окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-гептен гідрохлорид (150 мг, 0,452 ммоль) і триетиламін (189 мкл, 1,36 ммоль) розчиняли у сухому тетрагідрофурані (1,36 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин. Додавали 2-фторацетил хлорид (40 мкл, 0,50 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 1,5 годин. Додавали додатковий 2-фторацетил хлорид (7 мкл, 0,09 ммоль) і триетиламін (32 мкл, 0,23 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 15 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали метанол. Осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і висушували при зниженому тиску. Залишок був очищений за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 83 мг зразка 37 (52 %)

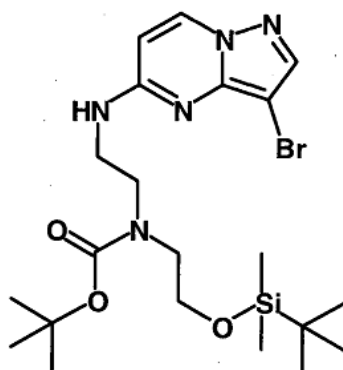
Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 356, ЧУ = 2,790 хв

Приклад 38

Приготування зразка 38,

Зразок 38 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 69

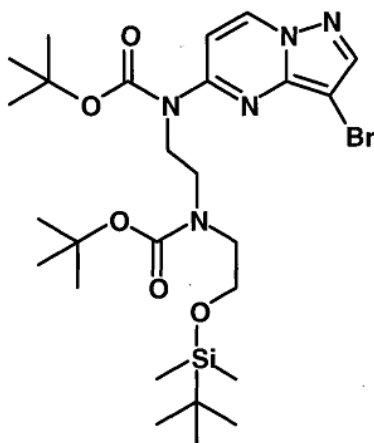


Суміш 3-бромо-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (1,5 г, 6,45 ммоль), проміжної сполуки 4 (2,26 г, 7,10 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (3,29 мл, 19,35 ммоль) в ацетонітрилі (19,3 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 10 % до 55 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 2,7 г проміжної сполуки 69 (81 %)

Метод РХ/МС 1: МН⁺ = 415 (-Вос), ЧУ = 1,395 хв

Приготування проміжної сполуки 70

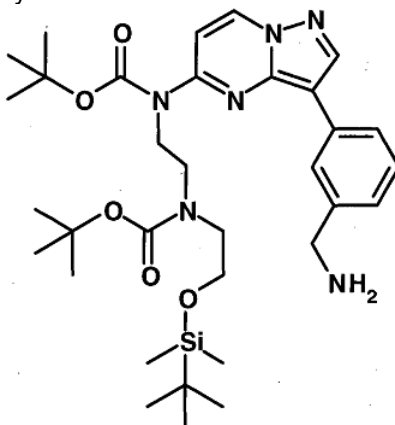


Проміжну сполуку 69 (2,7 г, 5,25 ммоль), трет-бутоксикарбоніловий ангідрид (1,26 г, 5.78 ммоль) і триетиламін (885 мкл, 6,3 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (15,75 мл). Реакційну суміш перемішували при 70 °С упродовж 3 годин. Додавали додаткову кількість трет-бутоксикарбонілового ангідриду (115 мг, 0,53 ммоль), а реакційну суміш перемішували при 70 °С упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 3 використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 25 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 3,2 г проміжної сполуки 70 (99 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 515$ (-Вос), ЧУ = 1,625 хв

Приготування проміжної сполуки 71

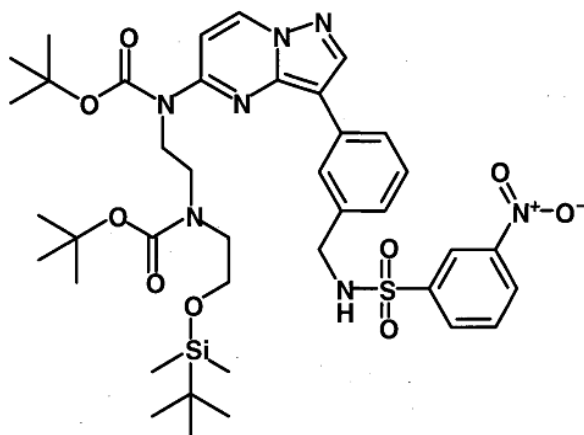


Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 30 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 70 (3,10 г, 5,04 ммоль), [3-(амінометил)феніл]боронової кислоти гідроклорид (1,42 г, 7,56 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (232 мг, 0,20 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-триізопропілбіфеніл (Xphos) (191 мг, 0,40 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (5.34 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 85 °С упродовж 7 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 2,53 г проміжної сполуки 71 (78 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 641$, ЧУ = 0,928 хв

Приготування проміжної сполуки 72

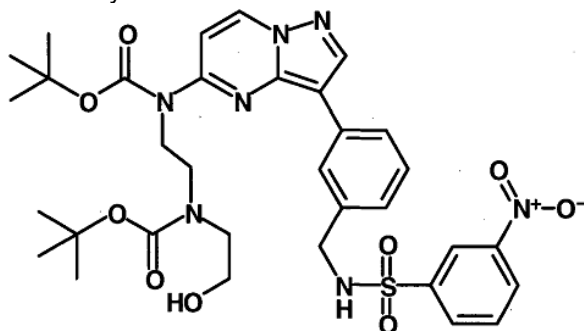


3-Нітробензолсульфоніл хлорид (140 мг, 0,64) ммоль додавали невеликими порціями при 0 °C і в середовищі азоту до розчину проміжної сполуки 71 (370 г, 0,58 ммоль) і триетиламіну (242 мкл, 1,74 ммоль) у безводному дихлорметані (1,74 мл). Реакційну суміш перемішували упродовж 2 годин, доводячи її до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і промивали водним 1N розчином бікарбонату натрію. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 380 мг проміжної сполуки 72 (79 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 726$ (MW-Вос), ЧУ = 1,549 хв

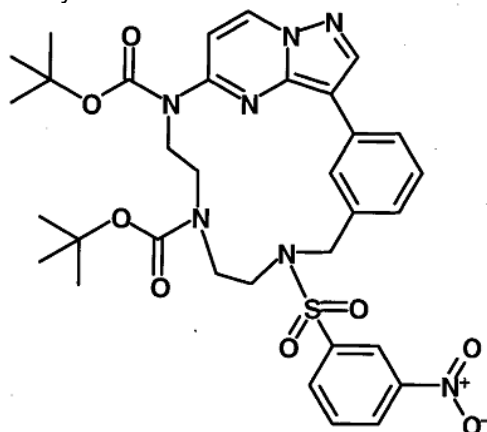
Приготування проміжної сполуки 73



Проміжну сполуку 72 (380 мг, 0,46 ммоль) перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин в тетрабутил фториді амонію (1M розчин у тетрагідрофурані, 1,38 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 612$ (MW-Вос), ЧУ = 1,121 хв

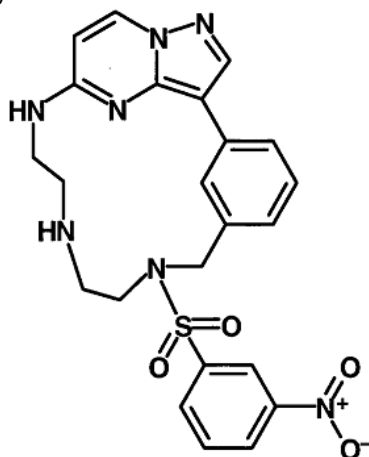
Приготування проміжної сполуки 74



Розчин проміжної сполуки 73 (200 мг, 0,28 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (5,7 мл) і розчин діізопропіл азодикарбоксилату (0,17 г, 0,84 ммоль) в толуолі (16 мл) додавали одночасно до розчину трифенілфосфіну (220 мг, 0,84 ммоль) у толуолі (21 мл) при 90 °С. Суміш перемішували при 90 °С впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 2 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 694$, ЧУ = 1,374 хв

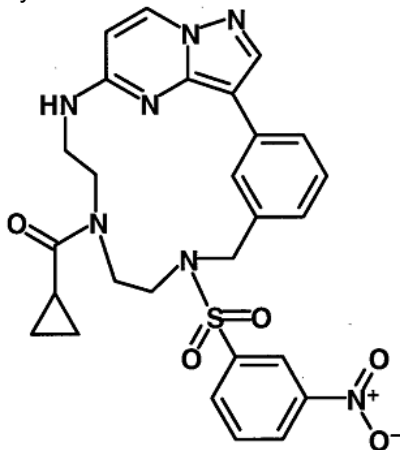
Приготування проміжної сполуки 75



До розчину проміжної сполуки 74 (340 мг, 0,49 ммоль) у 1,4-діоксані (1,47 мл) додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок використовували на наступному етапі без додаткової очистки.

Вихід: 206 мг проміжної сполуки 75 (80 %)

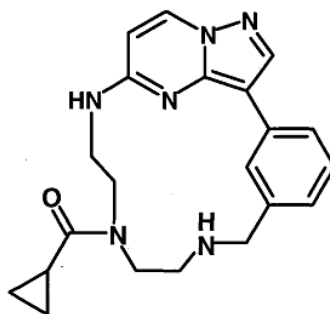
Приготування проміжної сполуки 76



Циклопропанкарбоніл хлорид (40 мкл, 0,47 ммоль) додавали краплинами в середовищі азоту при 0 °С до розчину проміжної сполуки 75 (206 мг, 0,39 ммоль) і триетиламіну (271 мкл, 1,95 ммоль) у безводному дихлорметані (1,17 мл). Суміш перемішували упродовж 1 години, доводячи її до кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали дихлорметан. Органічний шар промивали водою, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Вихід: 220 мг зразка 76 (100 %)

Приготування зразка 38,



Тіофенол (50 мкл, 0,47 ммоль) і карбонат цезію (508 мг, 1,56 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 15 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 76 (220 мг, 0,39 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Додавали етилацетат, органічний шар промивали водою і 1N водним розчином гідроксиду натрію, висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 3 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 10 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (20 мкл, 0,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а сполуку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували її та висушували при зниженому тиску.

Вихід: 18 мг зразка 38 у вигляді солі HCl (11 %)

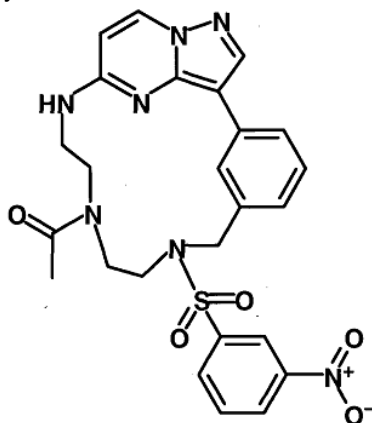
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 377$, ЧУ = 1,685 хв

Приклад 39

Приготування зразка 39,

Зразок 39 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 77

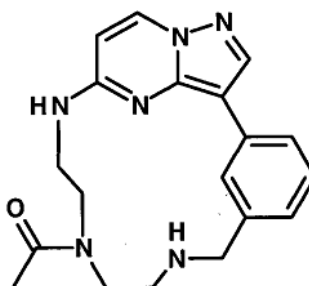


Ацетилхлорид (30 мкл, 0,46 ммоль) додавали краплями в середовищі азоту при 0 °C до розчину проміжної сполуки 75 (200 мг, 0,38 ммоль) і триетиламіну (264 мкл, 1,90 ммоль) у безводному дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували упродовж 1 години, доводячи її до кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок використовували на наступному етапі без додаткової очистки.

Вихід: 205 мг проміжної сполуки 77 (100 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 536$, ЧУ = 0,976 хв

Приготування зразка 39



Тіофенол (50 мкл, 0,47 ммоль) і карбонат цезію (495 мг, 1,52 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (2 мл); суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 10 хвилин. Додавали проміжну сполуку 77 (205 мг, 0,38 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали дихлорметан і промивали органічний шар водою та 1N водним розчином гідроксиду натрію, після чого висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт розтирали з дихлорметаном, відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 25 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Реакційну суміш упарювали, а осад відфільтровували і промивали діетиловим ефіром. Продукт висушували при зниженому тиску.

Вихід: 42 мг зразка 39 у вигляді солі HCl (29 %)

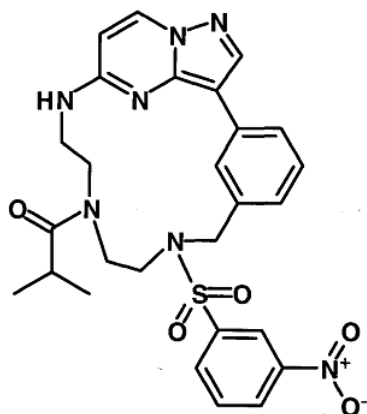
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 351$, ЧУ = 1,073 хв

Приклад 40

Приготування зразка 40,

Зразок 40 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 78

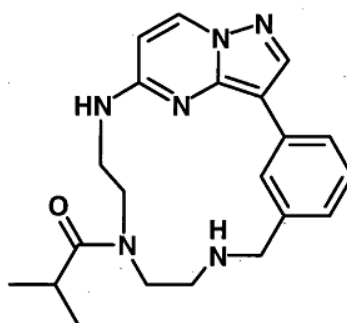


2-Метилпропанойл хлорид (50 мкл, 0,46 ммоль) додавали краплями в середовищі азоту при 0 °C до розчину проміжної сполуки 75 (200 мг, 0,38 ммоль) і триетиламіну (264 мкл, 1,90 ммоль) у безводному дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували упродовж 1 години, доводячи її до кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без додаткової очистки.

Вихід: 215 мг проміжної сполуки 78 (100 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 564$, ЧУ = 0,977 хв

Приготування зразка 40



Тіофенол (50 мкл, 0,47 ммоль) і карбонат цезію (495 мг, 1,52 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Додавали проміжну сполуку 78 (215 мг, 0,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали дихлорметан і промивали органічний шар водою та 1N водним розчином гідроксиду натрію, висушували його, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт розтирали з дихлорметаном, відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 25 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Реакційну суміш упарювали, а осад відфільтровували і промивали діетиловим ефіром. Продукт висушували при зниженому тиску.

Вихід: 37 мг зразка 40 у вигляді солі HCl (23 %)

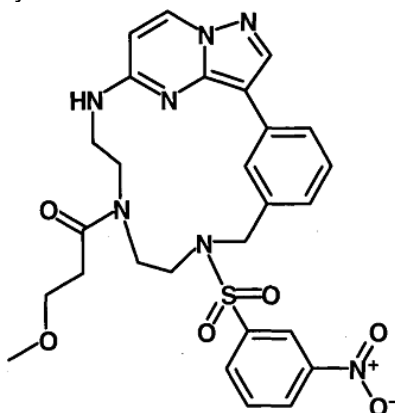
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 379$, ЧУ = 1,911 хв

Приклад 41

Приготування зразка 41,

Зразок 41 готували відповідно до загальної схеми 1.

5 Приготування проміжної сполуки 79

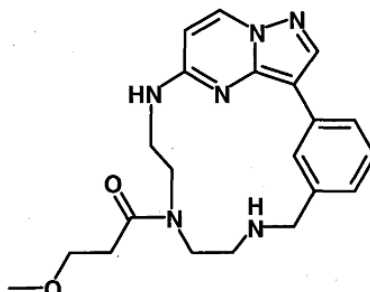


10 Суміш проміжної сполуки 75 (204 мг, 0,38 ммоль), 3-метоксипропанової кислоти (40 мкл, 0,42 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (323 мкл, 1,90 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі упродовж 10 хвилин. Додавали O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (174 мг, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали дихлорметан. Органічний шар промивали водою, 1N водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищували флеш-хроматографією над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 6 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 210 мг проміжної сполуки 79 (95 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 580$, ЧУ = 0,897 хв

20 Приготування зразка 41



25 Тіофенол (40 мкл, 0,43 ммоль) і карбонат цезію (235 мг, 0,72 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (2 мл). Додавали проміжну сполуку 79 (210 мг, 0,36 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 18 годин. Додавали дихлорметан і промивали органічний шар водою і 1N водним розчином гідроксиду натрію, висушували його, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли в метанолі (0,57 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 18 годин. Осад відфільтровували і промивали метанолом. Продукт висушували при зниженому тиску.

Вихід: 28 мг зразка 41 у вигляді солі HCl (18 %)

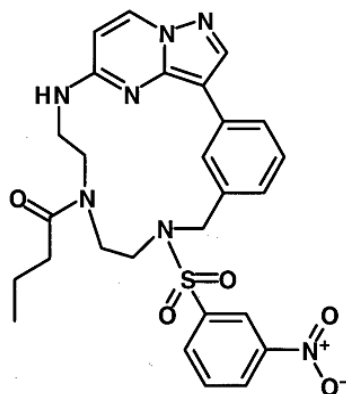
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 395$, ЧУ = 1,138 хв

Приклад 42

35 Приготування зразка 42,

Зразок 42 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 80

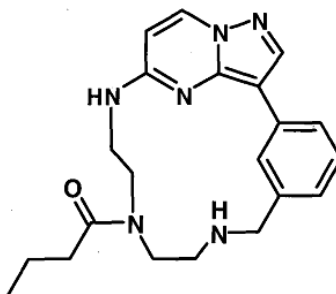


Бутаноїл хлорид (50 мкл, 0,46 ммоль) додавали краплинами в середовищі азоту при 0 °С до розчину проміжної сполуки 75 (200 мг, 0,38 ммоль) і триетиламіну (264 мкл, 1,90 ммоль) у безводному дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували упродовж 1 години, доводячи її до кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з метанолом, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 215 мг зразка 80 (100 %)

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 564, ЧУ = 0,980 хв

Приготування зразка 42



Тіофенол (390 мкл, 0,47 ммоль) і карбонат калію (630 мг, 4,56 ммоль) суспендували в ацетонітрилі (4 мл), після чого суміш перемішували при 70 °С упродовж 30 хвилин. Додавали проміжну сполуку 80 (215 мг, 0,38 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 90 °С упродовж 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали гідроксид натрію (456 мг, 11,4 ммоль). Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок розчиняли у дихлорметані. Органічний шар промивали 1N водним розчином гідроксиду натрію та сольовим розчином, висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані (20 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували, а одержану в результаті маслянисту рідину (олію) випаровували разом з діетиловим ефіром (3х). Продукт висушували при зниженому тиску.

Вихід: 8 мг зразка 42 у вигляді солі HCl (5 %).

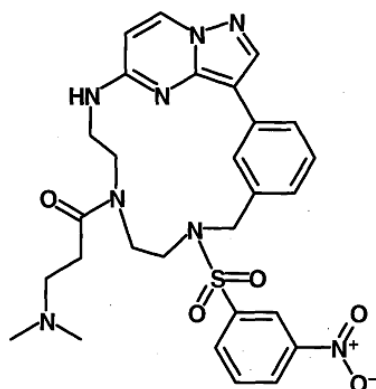
Метод РХ/МС 2: MH^+ = 379, ЧУ = 1,307 хв

Приклад 43

Приготування зразка 43,

Зразок 43 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 81

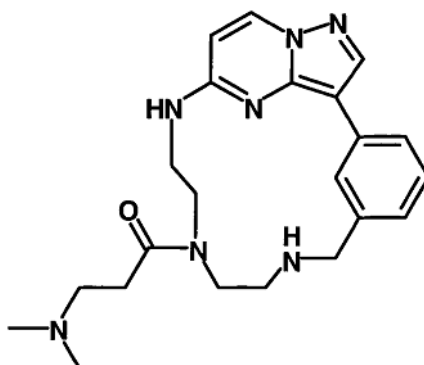


Суміш проміжної сполуки 75 (203 мг, 0,38 ммоль), 3-диметиламінопропанової кислоти (50 мкл, 0,42 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (323 мкл, 1,90 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі упродовж 10 хвилин. Додавали O-(бензотріазол-1-їл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (174 мг, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали дихлорметан. Органічний шар промивали водою, 1N водним розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 6 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 196 мг проміжної сполуки 81 (87 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 593$, ЧУ = 0,696 хв

Приготування зразка 43



Тіофенол (40 мкл, 0,40 ммоль) і карбонат цезію (215 мг, 0,66 ммоль) суспендували в N, N-диметилформаміді (2 мл). Додавали проміжну сполуку 81 (196 мг, 0,33 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додавали етилацетат і промивали органічний шар водою і 1N водним розчином гідроксиду натрію, висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 30 мг зразка 43 (22 %)

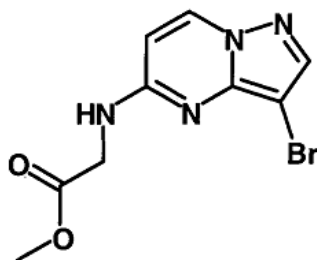
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 408$, ЧУ = 0,733 хв

Приклад 44

Приготування зразка 44,

Зразок 44 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 82

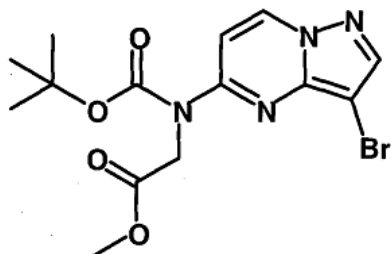


Суміш 3-бромо-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (2,0 г, 8,60 ммоль), метил 2-аміноацетат гідрохлориду (2,16 г, 17,2 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (7,51 мл, 43,0 ммоль) в ацетонітрилі (25,8 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 67 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 1,72 г проміжної сполуки 82 (70 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 286$, ЧУ = 2,402 хв

Приготування проміжної сполуки 83

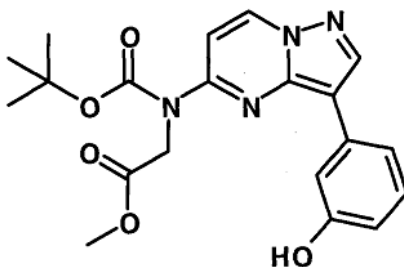


Суміш проміжної сполуки 82 (1,72 г, 6,03 ммоль), трет-бутоксикарбонілового ангідриду (1,38 г, 6,33 ммоль), триетиламіну (922 мкл, 6,63 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (37 мг, 0,30 ммоль) у тетрагідрофурані (18 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 1,9 г проміжної сполуки 83 (82 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 386$, ЧУ = 0,998 хв

Приготування проміжної сполуки 84



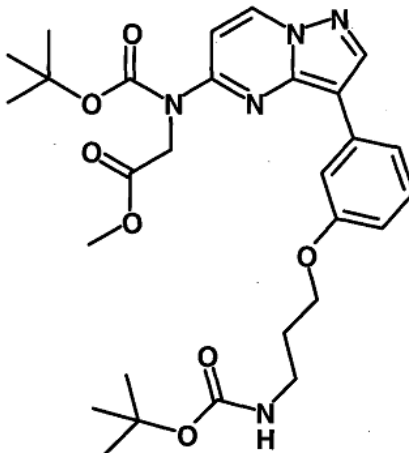
Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 30 мл) дегазували шляхом продування азоту через суміш. Додавали проміжну сполуку 83 (1,90 г, 4,93 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (1,02 г, 7,40 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (116 мг, 0,10 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (186 мг, 0,39 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (5,23 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °С упродовж 16 годин. Додавали додатковий (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (0,51 г, 3,70 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (58 мг, 0,05 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (93 мг, 0,195 ммоль) і перемішували суміш у струмені азоту при 80 °С впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат, а органічний шар промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок

розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 1,48 г проміжної сполуки 84 (75 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 399$, ЧУ = 3,462 хв

Приготування проміжної сполуки 85



5

Проміжну сполуку 84 (800 мг, 2,01 ммоль), трет-бутил-N-(3-гідроксипропіл)карбамат (490 мг, 2,81 ммоль) і трифенілфосфін (949 мг, 3,62 ммоль) суспендували в сухому тетрагідрофурані (12 мл/ммоль). Додавали діізопропіл азодикарбоксилат (713 мкл, 3,62 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

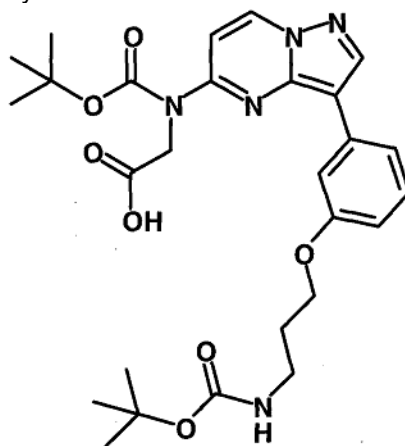
10

Вихід: 900 мг проміжної сполуки 85 (81 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 578$ (MW+Na), ЧУ = 4,384 хв

15

Приготування проміжної сполуки 86

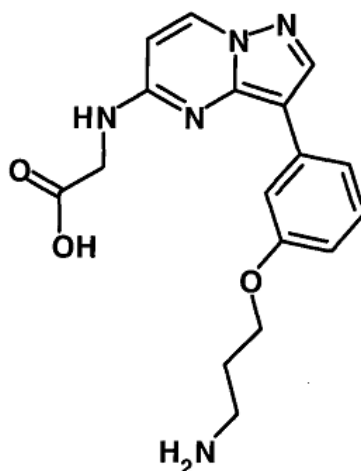


Проміжну сполуку 85 (0,900 г, 1,62 ммоль) та літію гідроокис моногідрат (70 мг, 1,78 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (2:2:1, 4,86 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додавали додатковий літію гідроокис моногідрат (30 мг, 0,76 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 18 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

20

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 442$ (MW-Boc), ЧУ = 1,100 хв

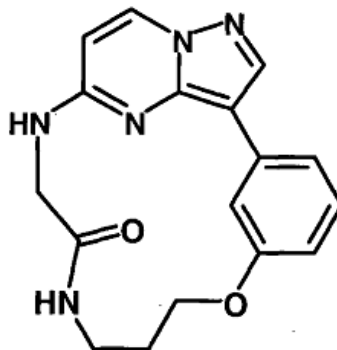
Приготування проміжної сполуки 87



Проміжну сполуку 86 (877 мг, 1,62 ммоль) перемішували в суміші трифтороцтової кислоти (5 мл) у дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали з толуолом, розчинник видаляли при зниженому тиску. Проміжну сполуку 87 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 342$, ЧУ = 1,573 хв

Приготування зразка 44



Суспензію проміжної сполуки 87 (553 мг, 1,62 ммоль) в N, N-диметилформаміді (55 мл) додавали краплями до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (1,84 г, 4,86 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (4,244 мл, 24,30 ммоль) в N, N-диметилформаміді (110 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Додавали розчин амонію у воді, розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат і промивали органічний шар насиченим водним розчином карбонату натрію, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

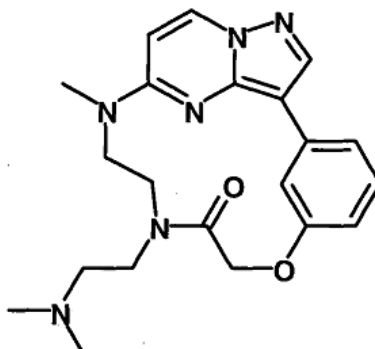
Вихід: 115 мг зразка 44 (22 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 324$, ЧУ = 1,071 хв

Приклад 45

Приготування зразка 45

Зразок 45 готували відповідно до загальної схеми 2.



Гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі, 30 мг, 0,85 ммоль) додавали до розчину зразка 33 (293 мг, 0,77 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2,31 мл). Суміш перемішували при 60 °C упродовж 30 хвилин і додавали йодметан (57 мкл, 0,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C впродовж 90 хвилин. Додавали воду і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 5 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 45 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (80 мкл, 0,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 101 мг зразка 45 у вигляді солі HCl (30 %)

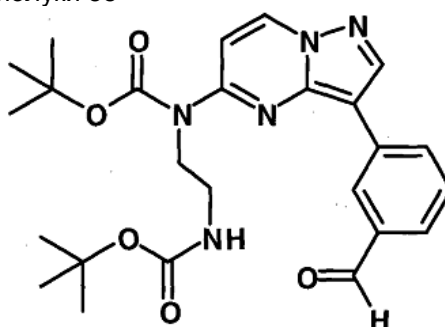
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 395$, ЧУ = 1,225 хв

Приклад 46

Приготування зразка 46,

Зразок 46 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 88

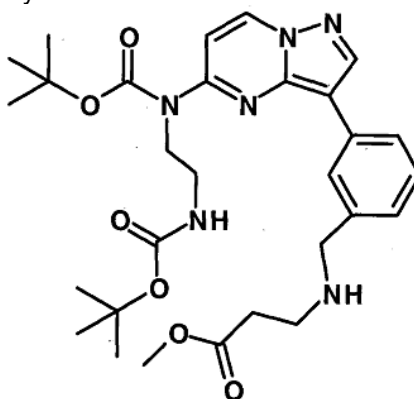


Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 16,55 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 6 (2,518 г, 5,518 ммоль), (3-формілфеніл)боронову кислоту (1,076 г, 7,173 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (128 мг, 0,11 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4'',6'-триізопропілбіфеніл (Xphos) (210 мг, 0,44 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (5,856 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °C впродовж 15 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат, органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 2,366 г проміжної сполуки 88 (89 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 482$, ЧУ = 1,186 хв

Приготування проміжної сполуки 89



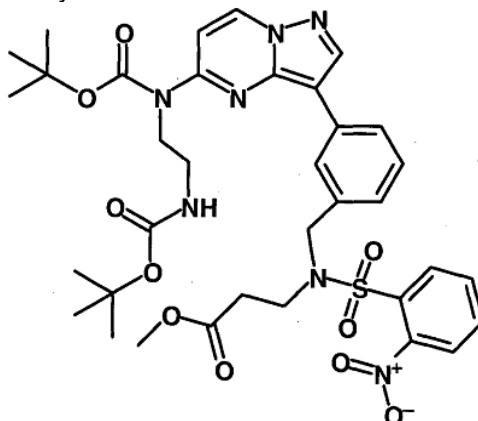
Суміш проміжної сполуки 88 (2,170 г, 4,797 ммоль), метил-3-амінопропаноату гідрохлориду (1,67 г, 11,99 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (2,039 мл, 11,99 ммоль) перемішували в суміші 1,2-дихлоретан/метанол (1:1, 14,39 мл) при кімнатній температурі впродовж 1 години. Триацетоксиборогідрид натрію (2,541 г, 11,99 ммоль) додавали невеликими порціями; суміш

перемішували при кімнатній температурі упродовж 15 годин. Додавали додатковий метил-3-амінопропаноат гідрохлорид (670 мг, 4,797 ммоль), N, N-диізопропілетиламін (1,63 мл, 9,594 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (1,016 г, 4,797 ммоль); суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 100 % етилацетату), а після цього – дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 50:1 до 9:1 метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 2,170 г проміжної сполуки 89 (80 %)

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 569, ЧУ = 0,743 хв

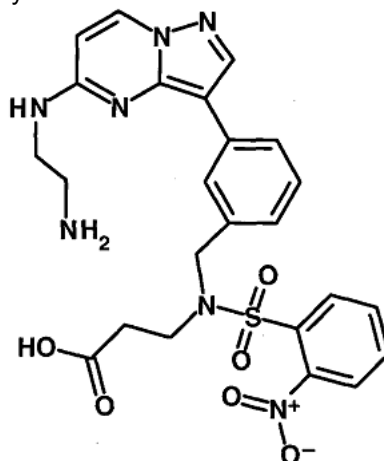
Приготування проміжної сполуки 90



2-Нітробензолсульфоніл хлорид (600 мг, 2,70) ммоль додавали невеликими порціями при 0 °С і в середовищі азоту до розчину проміжної сполуки 89 (1,022 г, 1,797 ммоль) і триетиламіну (624 мкл, 4,49 ммоль) у безводному дихлорметані (5,39 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин до охолодження до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 80 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

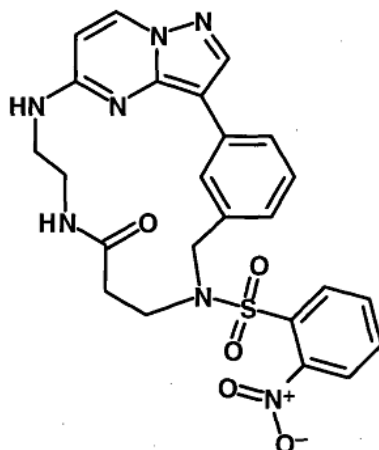
Метод РХ/МС 1: MH^+ = 775 (MW+Na), ЧУ = 1,240 хв

Приготування проміжної сполуки 91



Розчин 6N HCl (12 мл/ммоль, 22 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 89 (1,373 г, 1,821 ммоль) у тетрагідрофурани (12 мл/ммоль, 22 мл). Суміш перемішували у герметизованій пробірці при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і двічі випарювали. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

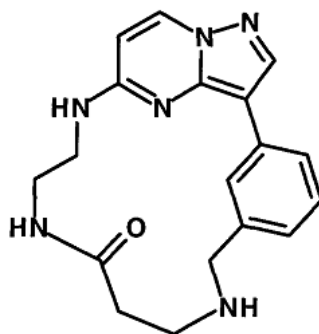
Приготування проміжної сполуки 92



Розчин проміжної сполуки 91 (1,048 г, 1,82 ммоль) в N, N-диметилформаміді (55 мл) додавали краплинами до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (2,07 г, 5,46 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (9,286 мл, 54,60 ммоль) в N, N-диметилформаміді (127 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат і органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 50:1 до 9:1 метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 522$, $CU = 0,793$ хв

Приготування зразка 46,



Тіофенол (220 мкл, 2,12 ммоль) і карбонат цезію (577 мг, 1,77 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 92 (923 мг, 1,77 ммоль) в N, N-диметилформаміді (3,5 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Додавали етилацетат, осад відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 20 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (80 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

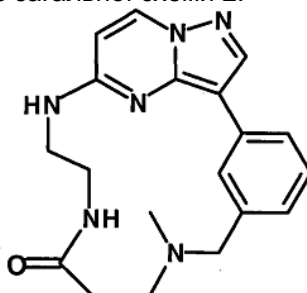
Вихід: 96 мг зразка 46 у вигляді солі HCl (15 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 337$, $CU = 0,998$ хв

Приклад 47

Приготування зразка 47,

Зразок 47 готували відповідно до загальної схеми 2.



Зразок 46 (100 мг, 0,297 ммоль) і формальдегід (37 %, 10 мкл, 0,36 ммоль) перемішували у 1,2-дихлоретані при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (125 мг, 0,59 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 30 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (60 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

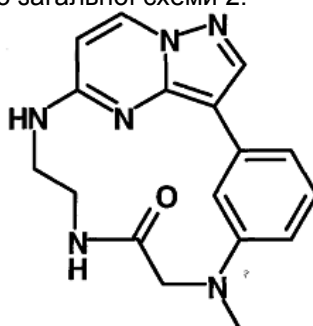
Вихід: 80 мг зразка 47 у вигляді солі HCl (70 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 351$, ЧУ = 1,036 хв

Приклад 48

Приготування зразка 48,

Зразок 48 готували відповідно до загальної схеми 2.



Суміш зразка 36 (170 мг, 0,551 ммоль) і карбонату калію (115 мг, 0,83 ммоль) у N, N-диметилформаміді (1,65 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Додавали йодометан (30 мкл, 0,55 ммоль) і суміш перемішували при 60 °C впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розчиняли у дихлорметані/метанолі (4:1, 40 мл) і додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (60 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 69 мг зразка 48 у вигляді солі HCl (35 %)

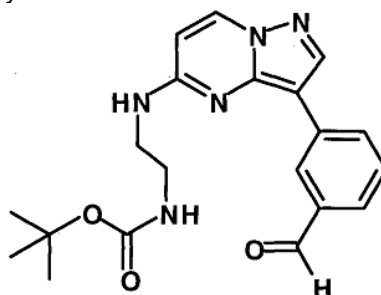
Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 323$, ЧУ = 1,605 хв

Приклад 49

Приготування зразка 49,

Зразок 49 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 93



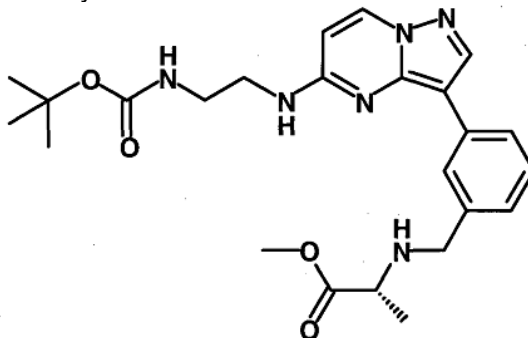
Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 200 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 5 (7.50 г, 21,05 ммоль), (3-формілфеніл)боронову кислоту (6,35 г, 27,37 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (128 мг, 0,11 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (487 мг, 0,42 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (22 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт

розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 5,53 г проміжної сполуки 93 (69 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 382$, ЧУ = 0,882 хв

Приготування проміжної сполуки 94



5

Триацетоксиборогидрид натрію (3,00 г, 14,16 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 93 (2,70 г, 7,08 ммоль), метил (2R)-2-амінопропаноат гідрохлориду (0,99 г, 7,08 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (0,981 мл, 7,08 ммоль) у 1,2-дихлорметані (105 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і промивали органічний шар водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

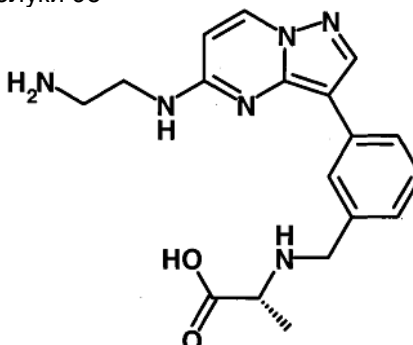
10

15

Вихід: 3,01 г проміжної сполуки 94 (71 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 469$, ЧУ = 0,532 хв

Приготування проміжної сполуки 95



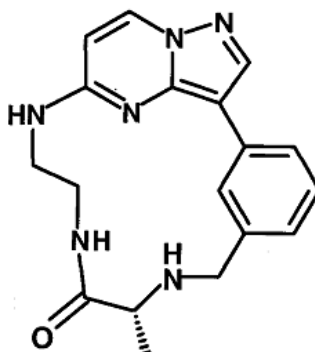
20

Розчин 6N HCl (12 мл/ммоль, 35 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 94 (2,70 г, 5,76 ммоль) у тетрагідрофурані (12 мл/ммоль, 35 мл). Суміш перемішували при 70 °С впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 355$, ЧУ = 0,204 хв

25

Приготування зразка 49,



Розчин проміжної сполуки 95 (2,25 г, 5,76 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (10,06 мл, 57,6 ммоль) в N, N-диметилформаміді (40 мл) додавали краплинами до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (2,07 г, 5,46 ммоль) і N, N-

диізопропілетиламіну (10,06 мл, 57.6 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години після того, як додавання було завершено. Додавали 7N розчин амонію у метанолі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат, органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату

5

натрію і водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з ацетонітрилом, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

10

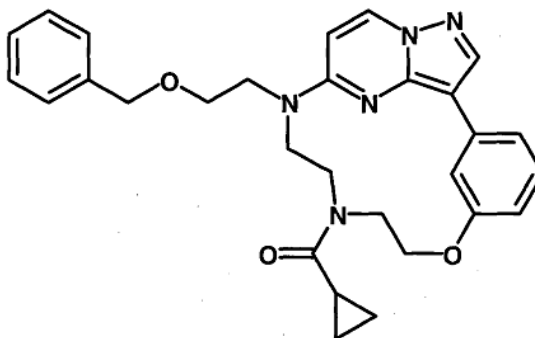
Вихід: 292 мг зразка 49 (15 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 337$, ЧУ = 1,090 хв

Приклад 50

Приготування зразка 50,

Приготування проміжної сполуки 96



15

13-[2-(бензилокси)етил]-7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен одержували відповідно до аналогічних методик синтезу, що були описані для одержання проміжної сполуки 7, застосовуючи трет-бутил-N-[2-(2-бензилоксиетиламіно)етил]-N-[2-(трет-бутил(диметил)силіл)оксиетил]карбамат для крос-сполучення зі скаффолдом і (3-гідроксифеніл)боронову кислота для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після TBDMS депротекції за допомогою умов реакції Міцунобу. Незахищений 13-[2-(бензилокси)етил]-7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-

20

1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен одержували після Вос-депротекції в кислих умовах. Циклопропанкарбоніл хлорид (10 мкл, 0,08 ммоль) додавали до розчину 13-[2-(бензилокси)етил]-7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен (30 мг, 0,07 ммоль) і триетиламіну (11 мкл, 0,08 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі в середовищі азоту впродовж 1 години. Додавали етилацетат; органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при

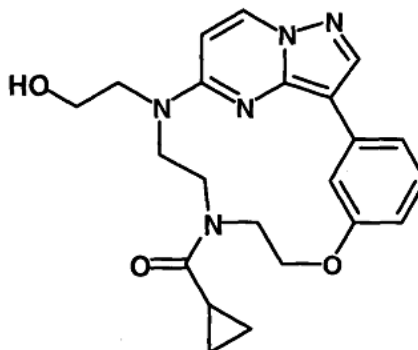
25

30

зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 498$, ЧУ = 1,109 хв

Приготування зразка 50,



35

Суспензію проміжної сполуки 96 (35 мг, 0,07 ммоль) і паладію (0,07 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол (1:1, 10 мл) перемішували у середовищі водню впродовж 2 днів. Твердий осад видаляли фільтруванням над целітом. Розчинник з фільтрату видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту

збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

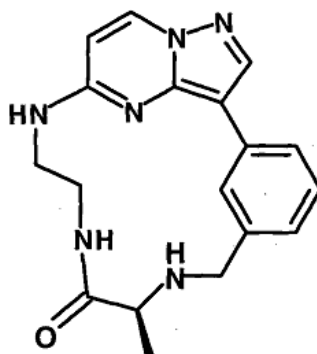
Вихід: 12 мг зразка 50 (42 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 408$, ЧУ = 2,247 хв

Приклад 51

5 Приготування зразка 51,

Зразок 51 готували відповідно до загальної схеми 2.



Зразок 51 одержували відповідно до методик, що були застосовані для одержання зразка 49, за винятком того, що метил (2S)-2-амінопропаноат гідрохлорид використовували замість метил (2R)-2-амінопропаноат гідрохлориду на етапі окиснювального амінування.

10

Метод РХ/МС 2 зразка 51: $MH^+ = 337$, ЧУ = 1,074 хв

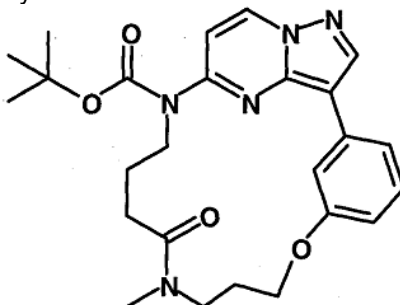
Приклад 52

Приготування зразка 52,

Зразок 52 готували відповідно до загальної схеми 1.

15

Приготування проміжної сполуки 97



Проміжну сполуку 52 (350 мг, 0,78 ммоль) та гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 90 мг, 1,17 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (2,34 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 15 хвилин і додавали краплями йодметан (60 мкл, 0,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску; залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем з використанням гептану, етилацетату, дихлорметану і дихлорметану:метанолу (9:1) (від 20 % до 100 % етилацетату і від 50 % до 100 % дихлорметану:метанолу 9:1). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

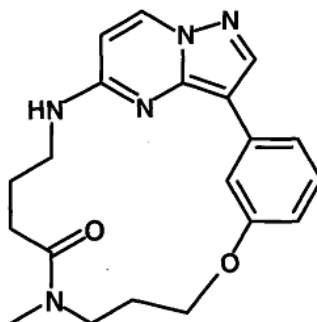
20

25

Вихід: 147 мг проміжної сполуки 97 (40 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 366$ (MW-Вос), ЧУ = 0,739 хв

Приготування зразка 52



30

Проміжну сполуку 92 (147 мг, 0,32 ммоль) розчиняли в розчині 4N HCl у метанолі (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник

видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

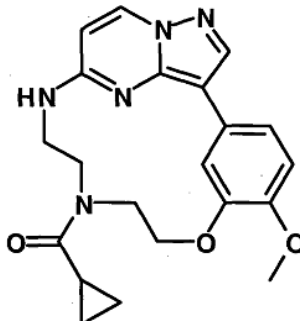
Вихід: 25 мг зразка 52 (21 %).

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 366$, ЧУ = 2,210 хв

5 Приклад 53

Приготування зразка 53,

Зразок 53 готували відповідно до загальної схеми 1.



10 5-метокси-7-окса-10,13,17,18,21- пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен одержували відповідно до аналогічних методик синтезу, що були застосовані для одержання проміжної сполуки 7, застосовуючи проміжну сполуку 4 для крос-сполучення зі скаффолдом і (3-гідрокси-4-метокси-феніл)боронову кислоту для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після TBDMS депротекції за допомогою умов реакції Міцунобу. Незахищений 5-метокси-7-окса-10,13,17,18,21-
15 пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен одержували після Вос-депротекції в кислих умовах.

20 5-метокси-7-окса-10,13,17,18,21- пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен гідрохлорид (105 мг, 0,32 ммоль) і триетиламін (67 мкл, 0,48 ммоль) перемішували в сухому тетрагідрофурани (0,96 мл). Додавали циклопропанкарбоніл хлорид (40 мкл, 0,35 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з метанолом, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

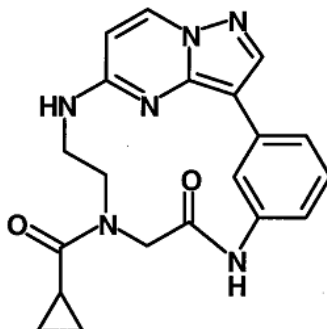
Вихід: 44 мг зразка 53 (35 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 394$, ЧУ = 2,908 хв

25 Приклад 54

Приготування зразка 54,

Зразок 54 готували відповідно до загальної схеми 4.



30 7,10,13,17,18,21- гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-8-он одержували відповідно до аналогічних методик синтезу, що були застосовані для одержання зразка 54, застосовуючи проміжну сполуку 95 і [3-(трет-бутоксикарбоніламіно)феніл]боронову кислоту для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після Вос-депротекції і реакцією з метил-2-бромацетатом, застосовуючи HBTU умови. Незахищений 7,10,13,17,18,21- гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-8-он одержували після депротекції нозилу за допомогою тіофенолу.

40 7,10,13,17,18,21-гексаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-8-он (25 мг, 0,08 ммоль) і триетиламін (14 мкл, 0,10 ммоль) перемішували у сухому тетрагідрофурани (240 мкл). Додавали циклопропанкарбоніл хлорид (10 мкл, 0,09 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з метанолом, відфільтровували і

висушували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем. Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт перекристалізовували в гарячому метанолі/дихлорметані (4:1).

Вихід: 12 мг зразка 54 (40 %)

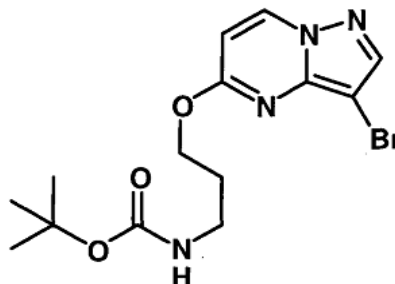
5 Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 377$, ЧУ = 2,331 хв

Приклад 55

Приготування зразка 55,

Зразок 55 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 98



10

Гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі, 1,032 г, 25,81 ммоль) додавали до розчину 3-бromo-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (1,50 г, 6,452 ммоль) у сухому N, N-диметилформаміді (19,36 мл). Додавали трет-бутил N-(2-гідроксиетил)карбамат (4,52 г, 25,81 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані, додавали воду. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 20 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

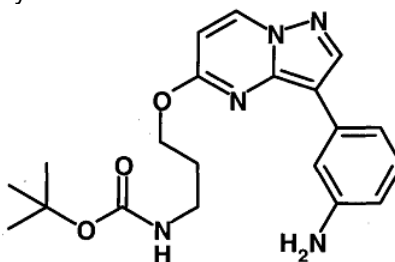
15

Вихід: 1,376 мг проміжної сполуки 98(57 %)

20

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 372$, ЧУ = 0,928 хв

Приготування проміжної сполуки 99



25

Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 21 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 98 (1,32 г, 3,556 ммоль), (3-амінофеніл)боронову кислоту (610 мг, 3,91 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (81 мг, 0,07 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл (Xphos) (133 мг, 0,28 ммоль) та калію трифосфат трьохосновний (3,778 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 85 °C впродовж 15 годин. Реакційну суміш охолоджували; розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат; органічний шар промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 25 % до 66 % етилацетату). Фракції продукту збирали, розчинник видаляли при зниженому тиску.

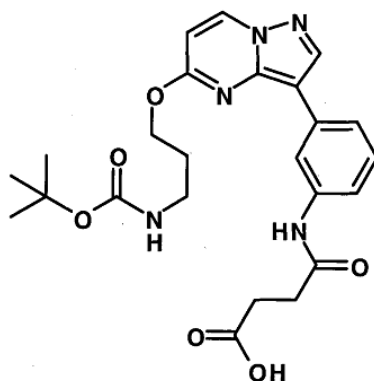
30

Вихід: 1,115 г проміжної сполуки 99 (82 %)

35

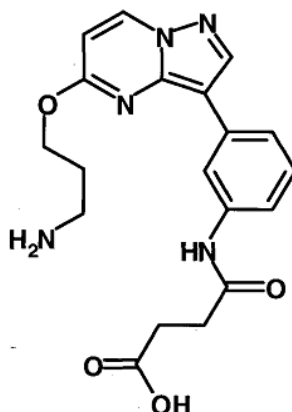
Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 384$, ЧУ = 0,729 хв

Приготування проміжної сполуки 100



Піридин (219 мкл, 2,71 ммоль) додавали до суспензії проміжної сполуки 99 (1,04 г, 2,712 ммоль) і тетрагідрофуран-2,5-діону (540 мг, 5,42 ммоль) у тетрагідрофурані (8,14 мл). Суміш перемішували при 80°C впродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат і промивали органічний шар водним розчином 1N HCl. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

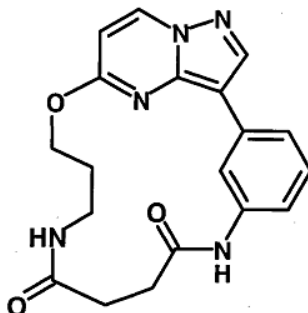
Приготування проміжної сполуки 101



Проміжну сполуку 100 (1,311 г, 2,712 ммоль) перемішували при кімнатній температурі у 4N HCl в 1,4-діоксані (8,14 мл) впродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і випаровували (2х).

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 384$, ЧУ = 0,352 хв

Приготування зразка 55



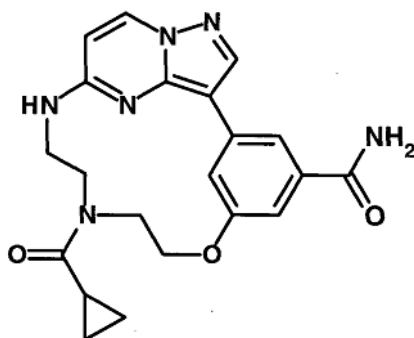
Розчин проміжної сполуки 101 (1,062 г, 2,53 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (1,291 мл, 7,59 ммоль) в N, N-диметилформаміді (8 мл) додавали краплинами впродовж 1 години до розчину 1-гідроксибензотріазол гідрату (1,03 г, 7,59 ммоль) і N, N'-диізопропілкарбодііміду (1,183 г, 7,59 ммоль) в N, N-диметилформаміді (18 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 76 мг зразка 56 (8 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 366$, ЧУ = 2,158 хв

Приклад 56

Приготування зразка 56,



7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-4-карбоксамід гідрохлорид одержували відповідно до аналогічних методик синтезу, що були описані для одержання проміжної сполуки 7, застосовуючи проміжну сполуку 4 для крос-сполучення зі скаффолдом і (3-гідрокси-5-метоксикарбоніл-феніл)боронову кислоту для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали після TBDMS депротекції за допомогою умов реакції Міцунобу. Метилловий естер на фенільному кільці трансформували в карбоксамід шляхом сапоніфікації і подальшого утворення амідів із застосуванням хлориду амонію за умов HBTU-сполучення. Незахищений 7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-4-карбоксамід одержували після Вос-депротекції в кислих умовах.

7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]докоса-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-гептен-4-карбоксамід гідрохлорид (120 мг, 0,32 ммоль) і триетиламін (111 мкл, 0,80 ммоль) перемішували у сухому тетрагідрофурані (0,96 мл). Додавали циклопропанкарбоніл хлорид (40 мкл, 0,35 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі упродовж 2 годин. Додавали додатковий циклопропанкарбоніл хлорид (15 мкл, 0,13 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

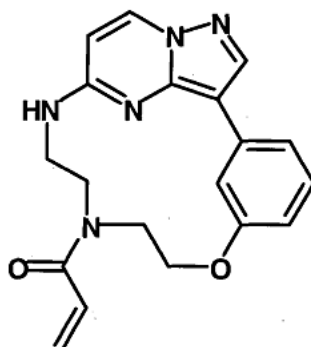
Вихід: 31 мг зразка 56 (24 %)

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 407, ЧУ = 2,276 хв

Приклад 57

Приготування зразка 57,

Зразок 57 готували відповідно до загальної схеми 1.



Зразок 57 був одержаний як побічний продукт в результаті утворення амідного зв'язку, що забезпечило одержання зразка сполуки 9.

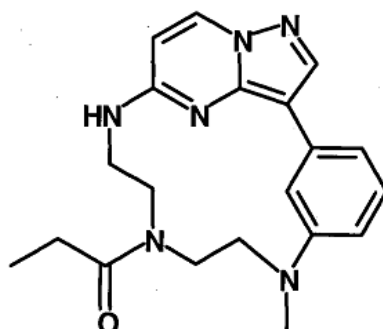
Вихід: 125 мг зразка 57

Метод РХ/МС 2: МН⁺ = 350, ЧУ = 2,915 хв

Приклад 58

Приготування зразка 58,

Зразок 58 готували відповідно до загальної схеми 1.



Суміш зразка 14 (117 мг, 0,33 ммоль) і карбонат калію (68 мг, 0,49 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1 мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали йодметан (20 мкл, 0,40 ммоль) і перемішували суміш при 60 °С впродовж 19 годин. Додавали додатковий карбонат калію (68 мг, 0,49 ммоль) і йодметан (20 мкл, 0,40 ммоль) і перемішували суміш при 60 °С впродовж ще 10 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а продукт піддавали очищенню за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

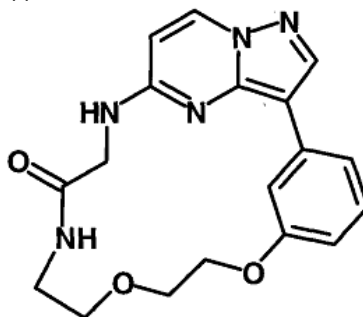
Вихід: 14 мг зразка 58 (12 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 365$, ЧУ = 3,060 хв

Приклад 59

Приготування зразка 59,

Зразок 59 готували відповідно до загальної схеми 2.



Зразок 59 одержували відповідно до методик, застосованих для одержання зразка 44, за винятком того, що для реакції Міцунобу застосовували трет-бутил-N-[2-(2-гідроксиетокси)етил]карбамат. Замикання кільця досягали за допомогою наступної методики. Розчин 2-[[3-[3-[2-(2-аміноетокси)етокси]феніл]піразоло[1,5-а]піримідин-5-іл]аміно]оцтової кислоти (152 мг, 0,41 ммоль) в N, N-диметилформаміді (28 мл) додавали до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (НВТУ) (470 мг, 1,23 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (795 мкл, 6,015 ммоль) в N, N-диметилформаміді (13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

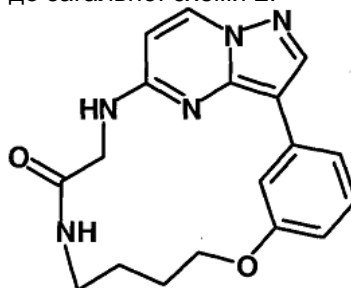
Вихід: 44 мг зразка 59 (30 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 354$, ЧУ = 2,218 хв

Приклад 60

Приготування зразка 60,

Зразок 60 готували відповідно до загальної схеми 2.



Зразок 60 одержували відповідно до аналогічних методик, що були застосовані для одержання зразка 44, за винятком того, що для реакції Міцунобу застосовують трет-бутил-N-(4-гідроксибутил)карбамат. Замикання кільця досягали за наступною методикою. Розчин 2-[[3-[(4-амінобутоксифеніл)піразоло[1,5-а]піримідин-5-іл]аміно]оцтової кислоти (131 мг, 0,37 ммоль) в N, N-диметилформаміді (24 мл) додавали до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (420 мг, 1,11 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (717 мкл, 5,55 ммоль) в N, N-диметилформаміді (13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 24 мг зразка 60 (19 %)

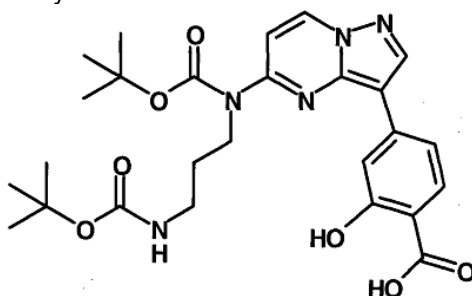
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 338$, ЧУ = 2,425 хв

Приклад 61

Приготування зразка 61,

Зразок 61 готували відповідно до загальної схеми 3.

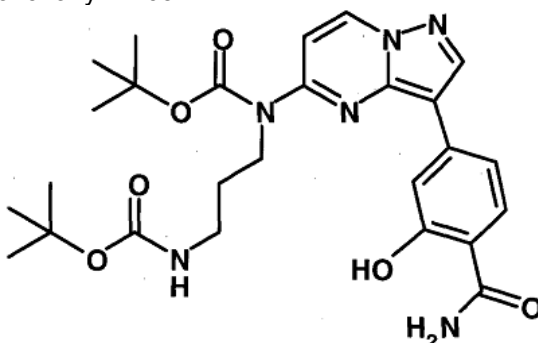
Приготування проміжної сполуки 102



Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 6,39 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали трет-бутил N-[3-[(3-бромпіразол[1,5-а]піримідин-5-іл)-трет-бутоксикарбоніл-аміно]пропіл]карбамат (1,00 г, 2,13 ммоль), (3-гідрокси-4-метоксикарбоніл-феніл)боронову кислоту (710 мг, 2,56 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (46 мг, 0,04 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (81 мг, 0,17 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (2,26 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 85 °C впродовж 15 годин. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали етилацетат; органічний шар промивали водою. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержували суміш метилового естеру і карбоксильної кислоти. Дві сполуки розділяли за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 100 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Карбоксильну кислоту використовували на наступному етапі.

Вихід: 735 г проміжної сполуки 102 (65 %)

Приготування проміжної сполуки 103



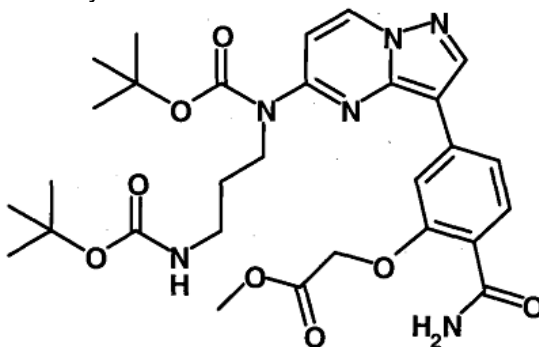
1-Гідроксибензотріазол (243 мг, 1,80 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 102 (631 мг, 1,20 ммоль), хлориду амонію (100 мг, 1,80 ммоль) та N, N'-диізопропілметандіаміну (280 мкл, 1,80 ммоль) в N, N-диметилформаміді (3,60 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та

етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 100 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 568 мг зразка 103 (90 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 427$ (MW-Вос), ЧУ = 1,095 хв

5 Приготування проміжної сполуки 104

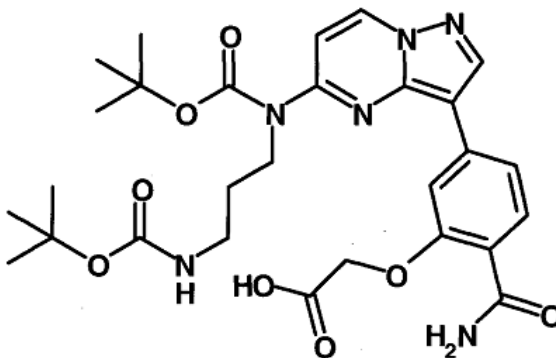


Суміш проміжної сполуки 103 (518 мг, 0,98 ммоль), метил 2-бромацетат (140 мг, 1,47 ммоль) і карбонат калію (271 мг, 1,96 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2,94 мл) перемішували при 80 °С упродовж 3 годин. Додавали етилацетат, а органічний шар промивали водою. Осад відфільтровували з органічного шару. Органічний шар висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Додавали метанол, осад відфільтровували і висушували. Дві речовини, що випали в осад, об'єднали.

Вихід: 0,337 мг проміжної сполуки 104 (57 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 599$, ЧУ = 1,053 хв

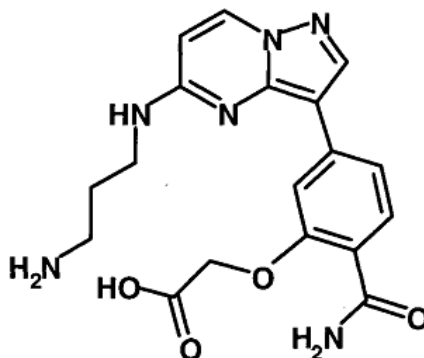
15 Приготування проміжної сполуки 105



Проміжну сполуку 104 (287 мг, 0,48 ммоль) та літію гідроокис моногідрат (40 мг, 0,96 ммоль) суспендували в суміші тетрагідрофурану, метанолу і води (2:2:1, 1,44 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску; продукт використовували без додаткового очищення на наступному етапі.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 585$, ЧУ = 0,936 хв

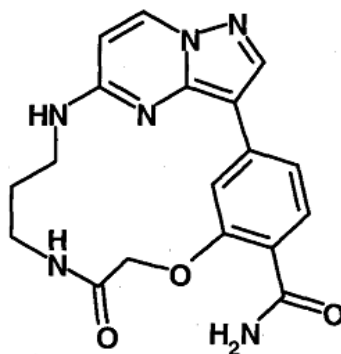
20 Приготування проміжної сполуки 106



Проміжну сполуку 105 (327 мг, 0,56 ммоль) перемішували впродовж 6 годин при кімнатній температурі в 4N розчині HCl у 1,4-діоксані (1,68 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і видаляли при зниженому тиску. Продукт використовували без подальшого очищення на наступному етапі.

25

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 385$, ЧУ = 0,286 хв
Приготування зразка 61,



Розчин проміжної сполуки 106 (168 мг, 0,40 ммоль) в N, N-диметилформаміді (12 мл) додавали краплями до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (460 мг, 1,20 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (1012 мкл, 6,00 ммоль) в N, N-диметилформаміді (28 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 40 мг зразка 61 (27 %)

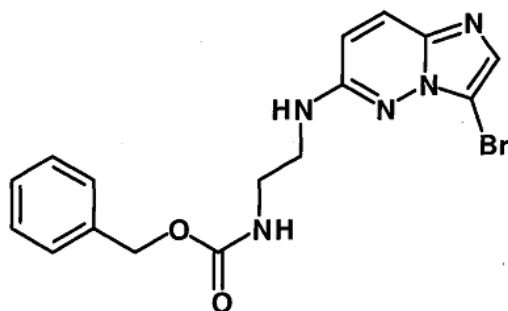
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 367$, ЧУ = 1,771 хв

Приклад 62

Приготування зразка 62,

Зразок 62 готували відповідно до загальної схеми 4.

Приготування проміжної сполуки 107

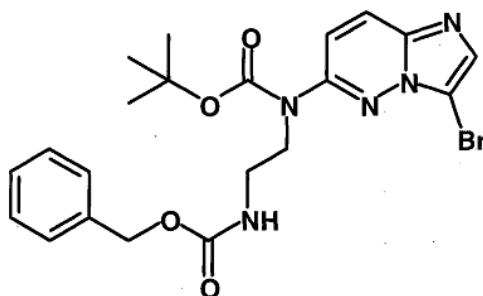


Суміш 3-бromo-6-хлоро-імідазо[2,1-f]піридазину (3,00 г, 12,90 ммоль), бензил-N-(2-аміноетил)карбамат гідрохлориду (11,90 г, 51,60 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (13,52 мл, 77,40 ммоль) в n-бутанолі (38,7 мл) нагрівали впродовж 72 годин при 150 °C у герметизованій пробірці. Реакційну суміш охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали 1N водним розчином HCl, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 3 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 2,70 г проміжної сполуки 107 (54 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 391$, ЧУ = 0,650 хв

Приготування проміжної сполуки 108



Трет-бутоксикарбоніловий ангідрид (760 мг, 3,48 ммоль) додавали до розчину проміжної

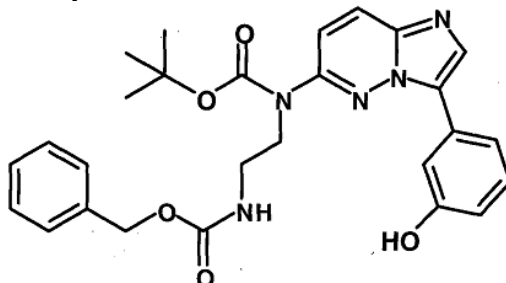
сполуки 107 (1,13 г, 2,90 ммоль) у тетрагідрофурані (8,70 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 50 % етилацетату). Фракції

5 продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 840 мг проміжної сполуки 108 (59 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 490$, ЧУ = 1,062 хв

Приготування проміжної сполуки 109



10 Проміжну сполуку 108 (840 мг, 1,71 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислота (350 мг, 1,50 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (Xphos) (67 мг, 0,14 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (1,80 г, 5 екв.) розчиняли в суміші 1,4-діоксану і води (3:1, 5,13 мл). Суміш дегазували продуванням газоподібного азоту. Додавали

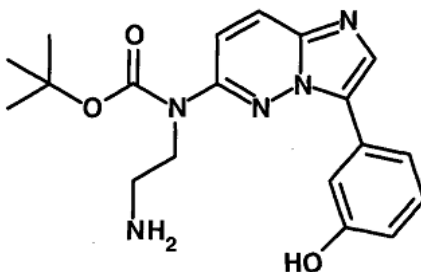
15 тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (81 мг, 0,07 ммоль) і суміш перемішували у струмені азоту при 70 °С упродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт розтирали з

20 дихлорметаном, відфільтровували і висушували при зниженому тиску. Продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 2 % метанолу). Фракції продукту збирали; розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 740 г проміжної сполуки 109 (86 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 504$, ЧУ = 0,948 хв

Приготування проміжної сполуки 110

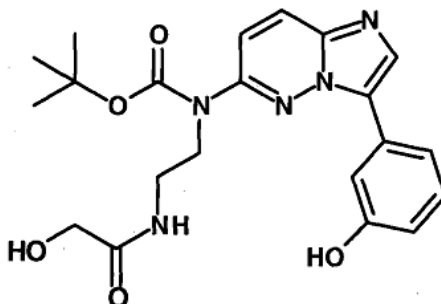


25 Проміжну сполуку 109 розчиняли в суміші метанолу і тетрагідрофурану (3:1, 30 мл), дегазували продуванням газоподібного азоту через суміш, додавали паладій (160 мг, 1,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у середовищі водню упродовж 7 годин. Реакційну суміш фільтрували над декалітом і промивали метанолом.

30 Розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт без подальшої очистки був використаний на наступному етапі.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 370$, ЧУ = 0,451 хв

Приготування проміжної сполуки 111



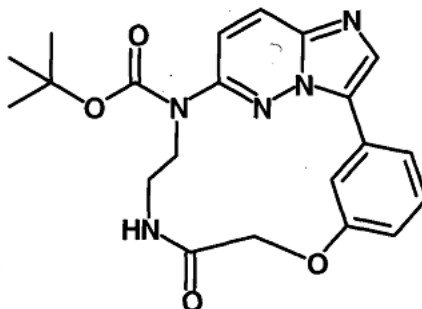
Проміжну сполуку 110 (460 мг, 1,25 ммоль), 2-гідроксиоцтову кислоту (100 мг, 1,38 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (328 мкл, 1,88 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (3,75 мл). Додавали O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфат (HBTU) (569 мг, 1,38 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 4 годин.

Реакційну суміш виливали у воду, після чого водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 5 % метанолу). Фракції продукту збирали; розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 150 мг проміжної сполуки 111 (28 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 428$, ЧУ = 0,586 хв

Приготування проміжної сполуки 112

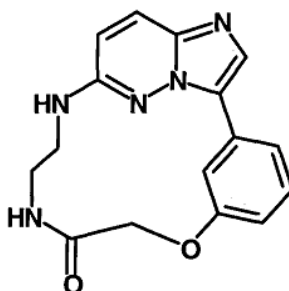


Всі розчини дегазували шляхом продування через них азоту. Розчин проміжної сполуки 111 (150 мг, 0,35 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (20 мл/ммоль) і розчин диізопропіл азодикарбоксилату (210 мкл, 1,05 ммоль) у толуолі (20 мл/ммоль) додавали одночасно впродовж 2 годин до розчину трифенілфосфіну (275 мг, 1,05 ммоль) у толуолі (75 мл/ммоль проміжної сполуки 111) при 90 °С. Суміш перемішували при 90 °С впродовж 1 години. Додавали додатковий трифенілфосфін (275 мг, 1,05 ммоль) та диізопропіл азодикарбоксилат (210 мкл, 1,05 ммоль) невеликими порціями. Суміш перемішували при 90 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували; розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою HPLC зі зворотною фазою (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 15 мг проміжної сполуки 112 (10 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 410$, ЧУ = 2,432 хв

Приготування зразка 62,



Проміжну сполуку 112 (15 мг, 0,04 ммоль) перемішували упродовж 3 годин при кімнатній температурі в 4N HCl розчині в 1,4-діоксані (200 мкл). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали діетиловий ефір; розчинник видаляли при зниженому тиску.

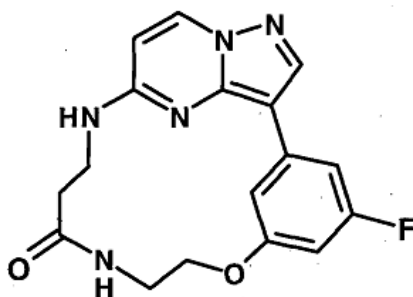
Вихід: 10 мг зразка 62 (81 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 310$, ЧУ = 1,168 хв

Приклад 63

Приготування зразка 63,

Зразок 63 готували відповідно до загальної схеми 2.



Зразок 63 готували відповідно до аналогічних методик синтезу, що були застосовані для одержання зразка 3, за винятком того, що для крос-сполучення за Судзукі використовується (3-флуоро-5-гідрокси-феніл)боронова кислота. Замикання кільця досягали згідно з наступною методикою. Розчин 3-[[3-[3-(2-аміноетокси)-5-флуоро-феніл]піразоло[1,5-а]піримідин-5-їл]аміно]пропанової кислоти (27 мг, 0,08 ммоль) в N, N-диметилформаміді (0,9 мл) додавали краплями до розчину O-(бензотріазол-1-їл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорофосфату (HBTU) (30 мг, 0,08 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (204 мкл, 1,20 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,9 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 5 мг зразка 63 (18 %)

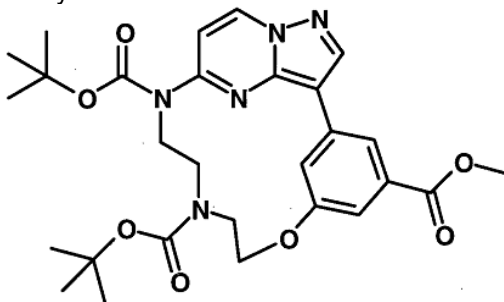
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 342$, ЧУ = 2,556 хв

Приклад 64

Приготування зразка 64

Зразок 64 готували відповідно до загальної схеми 1.

Приготування проміжної сполуки 113

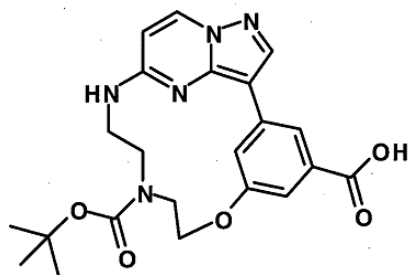


Проміжну сполуку 113 готували відповідно до аналогічних методик синтезу, що були застосовані для одержання 10,13-ди-трет-бутил-7-окса-10,13,17,18,21-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,6}.0^{4,17}.0^{17,20}]]докоса-1(20),2(22),3,5,14(21),15,18-гептен-10,13-дикарбоксилату, за виключенням того, що (3-гідрокси-5-метоксикарбоніл-феніл)боронову кислоту застосовували для крос-сполучення за Судзукі. Замикання кільця досягали завдяки наступній методиці. Розчин метил-3-[5-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніл(2-гідроксиетил)аміно)етил]аміно]піразоло [1,5-а]піримідин-3-їл]-5-гідрокси-бензоату (8,946 г, 15,65 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (20 мл/ммоль) і розчин диізопропіл азодикарбоксилату (9,31 мл, 46,95 ммоль) в толуолі (20 мл/ммоль) додавали одночасно впродовж 3 годин до розчину трифенілфосфіну (12,315 г, 46,95 ммоль) в толуолі (75 мл/ммоль) при 90 °С. Суміш перемішували при 90 °С впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 7,698 мг проміжної сполуки 113 (89 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 554$, ЧУ = 1,470 хв

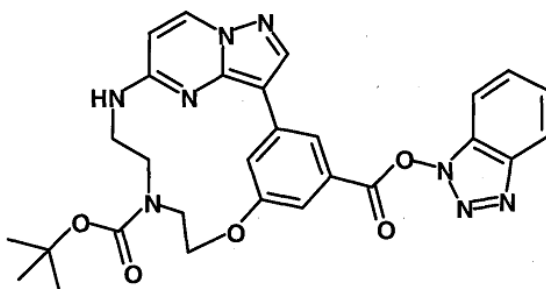
Приготування проміжної сполуки 114



- Проміжну сполуку 113 (2,00 г, 3,61 ммоль) і літію гідроокис моногідрат (450 мг, 10,83 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (2:2:1, 40 мл) перемішували при 50 °С впродовж 15 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали воду і 1N HCl для підкислення розчину до pH 5-6. Осад відфільтровували, промивали метанолом і висушували при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 440$, ЧУ = 0,860 хв

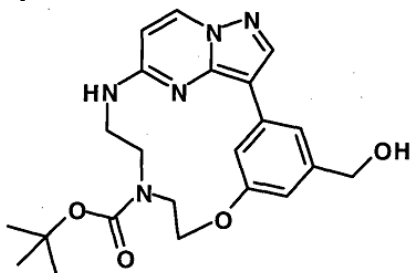
Приготування проміжної сполуки 115



- 1-Гідроксибензотріазол (600 мг, 3,84 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 114 (1,123 г, 2,56 ммоль) у сухому тетрагідрофурани (7,68 мл). Додавали N, N'-диізопропілметандиїмін (598 мкл, 3,84 ммоль); реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додавали воду і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Розчинник видаляли при зниженому тиску; продукт без подальшого очищення використовували на наступному етапі.

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 557$, ЧУ = 1,190 хв

Приготування проміжної сполуки 116

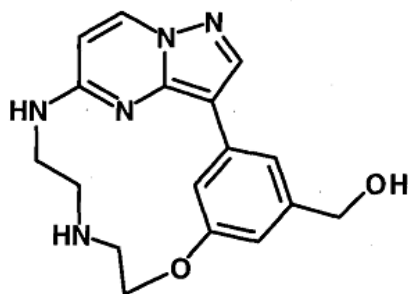


- Борогідрид натрію (100 мг, 2,56 ммоль) додавали при 0 °С до суспензії проміжної сполуки 115 (1,42 г, 2,56 ммоль) у сухому тетрагідрофурани (7,68 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Додавали додатковий борогідрид натрію (20 мг, 0,512 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще однієї години. Додавали воду, продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 100 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 357 мг проміжної сполуки 116 (33 %)

- Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 426$, ЧУ = 0,792 хв

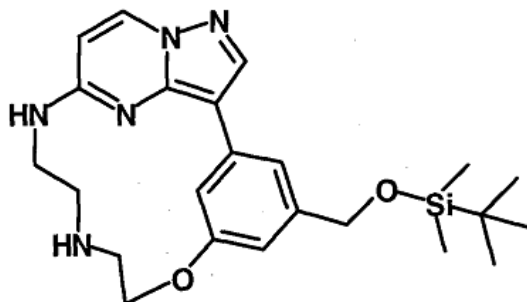
Приготування проміжної сполуки 117



Проміжну сполуку 116 (482 мг, 1,13 ммоль) перемішували в 4N HCl у 1,4-діоксані (4 мл/ммоль) при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і видаляли при зниженому тиску. Продукт без подальшої очистки був використаний на наступному етапі.

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 362$, ЧУ = 1,391 хв

Приготування проміжної сполуки 118

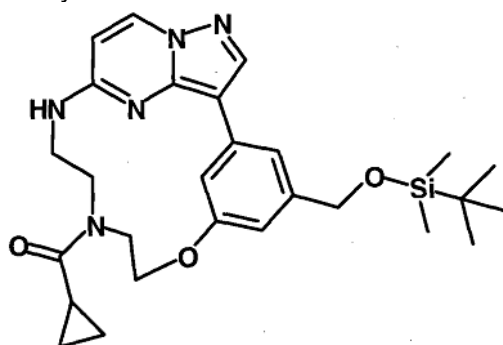


Трет-бутилдиметилсиліл хлорид (180 мг, 1,19 ммоль) додавали порціями до розчину проміжної сполуки 117 (358 мг, 0,99 ммоль) і триетиламіну (441 мкл, 3,17 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2,97 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 16 годин. Додавали додатковий трет-бутилдиметилсиліл хлорид (180 мг, 1,19 ммоль) і триетиламін (441 мкл, 3,17 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж наступних 17 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою флеш-хроматографією із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 356 мг проміжної сполуки 118 (82 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 440$, ЧУ = 0,823 хв

Приготування проміжної сполуки 119

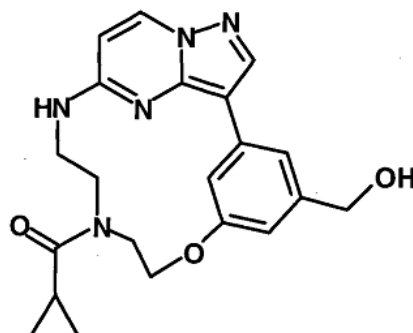


Суміш проміжної сполуки 118 (356 мг, 0,81 ммоль) і триетиламіну (170 мкл, 1,22 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (2,43 мл) перемішували і додавали циклопропанкарбоніл хлорид (80 мкл, 0,89 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали в метанолі, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

Вихід: 343 мг проміжної сполуки 119 (83 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 508$, ЧУ = 4,608 хв

Приготування зразка 64



Розчин тетрабутил фториду амонію (1М розчин у тетрагідрофурані, 0,48 мл, 0,48 ммоль) і проміжної сполуки 119 (224 мг, 0,44 ммоль) у тетрагідрофурані (1,32 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розтирали в метанолі, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

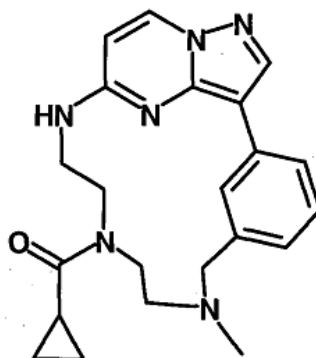
Вихід: 158 мг зразка 64 (91 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 394$, ЧУ = 2,426 хв

Приклад 65

Приготування зразка 65

Зразок 65 готували відповідно до загальної схеми 1.



Суміш зразка 38 (52 мг, 0,14 ммоль) і формальдегіду (37 % розчин, 5,4 мкл, 1,17 ммоль) в 1,2-дихлоретані (0,42 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (59 мг, 0,28 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію: продукт екстрагували сумішшю дихлорметану та метанолу (9:1). Органічний шар висушували, відфільтровували, розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 28 мг зразка 65 (51 %)

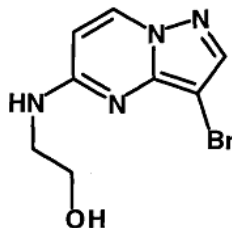
Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 391$, ЧУ = 0,314 хв

Приклад 66

Приготування зразка 66

Зразок 66 готували відповідно до загальної схеми 2.

Приготування проміжної сполуки 120



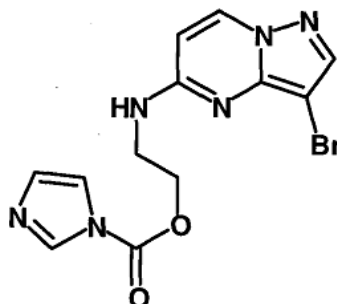
2-Аміноетанол (570 мкл, 9,46 ммоль) додавали до розчину 3-бромо-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (2,00 г, 8,60 ммоль) та N, N-диізопропілетиламіну (1,803 мл, 10,32 ммоль) в ацетонітрилі (25,80 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску; залишок очищували за допомогою колонкової флеш-

хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 2,10 г проміжної сполуки 120 (95 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 258$, ЧУ = 0,386 хв

5 Приготування проміжної сполуки 121

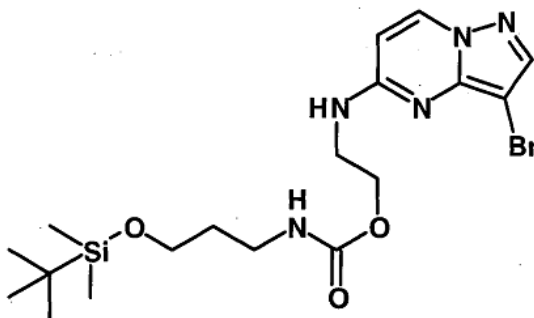


До розчину проміжної сполуки 120 (2,10 г, 8,17 ммоль) у дихлорметані (24,51 мл) додавали ди(імідазол-1-іл)метанон (1,99 г, 12,25 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Осад фільтрували, промивали дихлорметаном і висушували під зниженим тиском. Без подальшої очистки продукт був використаний на наступному етапі.

10

Вихід: 2,26 г проміжної сполуки 121 (79 %)

Приготування проміжної сполуки 122



3-(Трет-бутил(диметил)силіл)оксипропан-1-амін (1,08 г, 5,70 ммоль) додавали до суспензії проміжної сполуки 121 (1,00 г, 2,85 ммоль), тріетиламіну (317 мкл, 3,13 ммоль) і N,N-диметилпіридин-4-аміну (17 мг, 0,14 ммоль) у тетрагідрофурани (8,55 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш розводили етилацетатом, органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

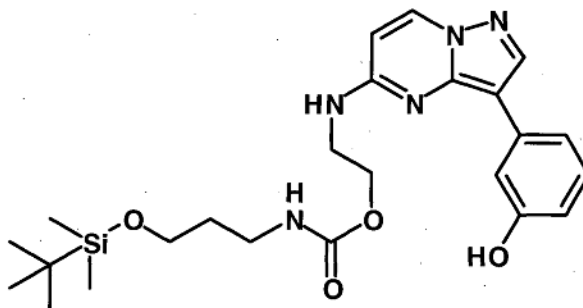
15

20

Вихід: 1,16 г проміжної сполуки 122 (86 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 472$, ЧУ = 1,156 хв

Приготування проміжної сполуки 123



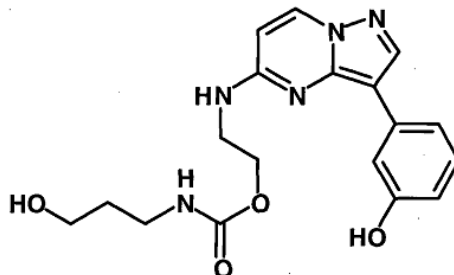
25

Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 25 мл) дегазували шляхом продування через суміш азоту. Додавали проміжну сполуку 122 (1,16 г, 2,46 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (440 мг, 3,20 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (58 мг, 0,05 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл (Xphos) (95 мг, 0,20 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (2,60 г, 5 екв.). Суміш перемішували у струмені азоту при 80 °C упродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом, органічний шар

30

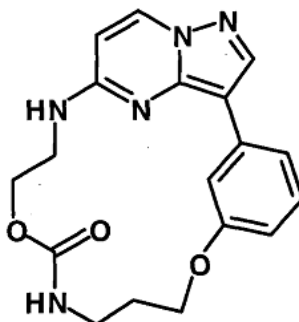
промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

- 5 Вихід: 1,10 г проміжної сполуки 123 (92 %)
Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 486$, ЧУ = 1,118 хв
Приготування проміжної сполуки 124



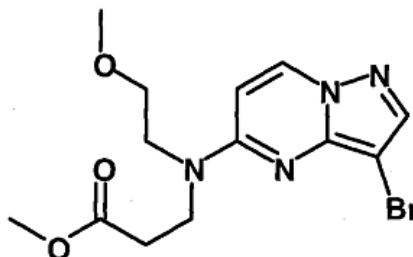
- 10 Тетрабутил фторид амонію (1М розчин у тетрагідрофурані, 3,40 мл, 3,39 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 123 (1,10 г, 2,26 ммоль) у тетрагідрофурані (6,78 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і промивали водою (3х) і сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

- 15 Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 372$, ЧУ = 0,459 хв
Приготування зразка 66



- 20 Розчин проміжної сполуки 124 (408 мг, 1,10 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (20 мл/ммоль) і розчин діізопропіл азодикарбоксилату (650 мкл, 3,30 ммоль) у толуолі (20 мл/ммоль) додавали одночасно впродовж 2 годин до розчину трифенілфосфіну (866 мг, 3,30 ммоль) у толуолі (75 мл/ммоль проміжної сполуки 124) при 90 °С. Суміш перемішували при 90 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів. Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували. Продукт розтирали з метанолом, відфільтровували і висушували при зниженому тиску.

- 25 Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 354$, ЧУ = 2,785 хв
Приклад 67
Приготування зразка 67,
30 Зразок 67 готували відповідно до загальної схеми 2.
Приготування проміжної сполуки 125



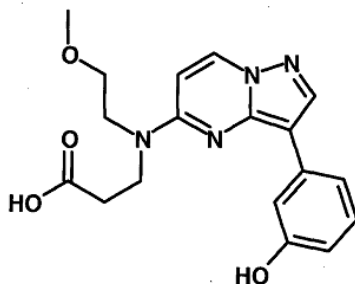
Суміш 3-бромо-5-хлоро-піразоло[1,5-а]піримідину (1,55 г, 6,67 ммоль), метил 3-(2-метоксиетиламіно)пропаноату (1,08 г, 6,67 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,394 мл,

8,00 ммоль) у ацетонітрилі (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 5 % до 70 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 1,05 г проміжної сполуки 125 (44 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 358$, ЧУ = 1,072 хв

Приготування проміжної сполуки 126

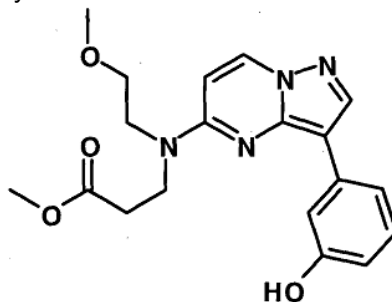


Суміш 1,4-діоксану і води (3:1, 7.92 мл) дегазували шляхом продування азоту через суміш. Додавали проміжну сполуку 125 (943 мг, 2,64 ммоль), (3-гідроксифеніл)боронову кислоту (470 мг, 3,43 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл (Xphos) (100 мг, 0,21 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (58 мг, 0,05 ммоль) і калію трифосфат трьохосновний (3,40 г, 5 екв.) Реакційну суміш перемішували в середовищі азоту при 70 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували, відфільтровували, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 10 % метанолу). Фракції продукту збирали, розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержували карбоксильну кислоту.

Вихід: 484 мг проміжної сполуки 126 (51 %)

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 357$, ЧУ = 0,600 хв

Приготування проміжної сполуки 127

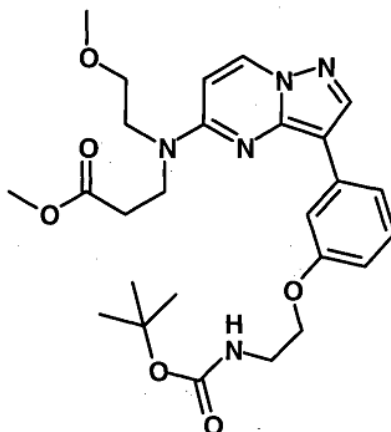


Сульфатну кислоту (80 мкл, 1,51 ммоль) додавали краплями при 0 °С до розчину проміжної сполуки 126 (538 мг, 1,51 ммоль) у метанолі (4,53 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 5 % метанолу). Фракції продукту збирали, розчинник видаляли при зниженому тиску. Була одержана карбоксильна кислота.

Вихід: 338 мг проміжної сполуки 127 (60 %)

Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 371$, ЧУ = 2,839 хв

Приготування проміжної сполуки 128

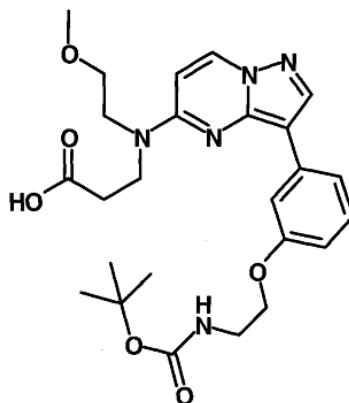


Проміжну сполуку 127 (271 мг, 0,73 ммоль), трет-бутил N-(2-гідроксиетил)карбамат (160 мг, 1,02 ммоль) і трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) суспендували у сухому тетрагідрофурані (5,84 мл). Додавали диізопропіл азодикарбоксилат (274 мкл, 1,39 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі упродовж 3 годин. Додавали додатковий трет-бутил-N-(2-гідроксиетил)карбамат (160 мг, 1,02 ммоль), трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) та диізопропіл азодикарбоксилат (274 мкл, 1,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Розчинник видаляли при зниженому тиску; залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів (градієнтна елюція від 10 % до 90 % етилацетату). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 211 мг проміжної сполуки 128 (56 %)

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 514, ЧУ = 1,873 хв

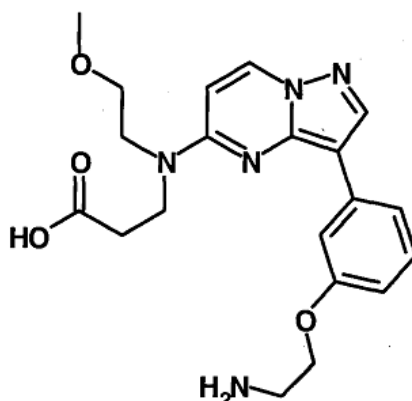
Приготування проміжної сполуки 129



Літію гідроокис моногідрат (10 мг, 0,35 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 128 (178 мг, 0,35 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (2:2:1, 1,05 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і двічі випарювали. Залишок використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

Метод РХ/МС 1: MH^+ = 500, ЧУ = 0,890 хв

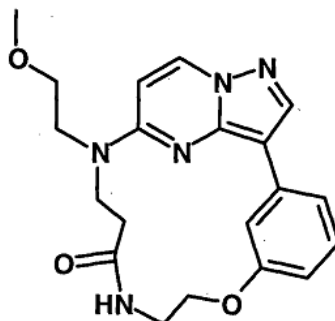
Приготування проміжної сполуки 130



Проміжну сполуку 129 (175 мг, 0,35 ммоль) перемішували в 4N HCl у 1,4-діоксані (4 мл/ммоль) при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали толуол і видаляли під зниженим тиском. Продукт без подальшої очистки використували на наступному етапі.

Метод РХ/МС 1: $MH^+ = 400$, ЧУ = 0,471 хв

Приготування зразка 67,



Розчин проміжної сполуки 130 (140 мг, 0,35 ммоль) в N, N-диметилформаміді (23 мл) додавали краплями впродовж 30 хвилин до розчину O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуранію гексафлуорофосфат (HBTU) (400 мг, 1,05 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (917 мкл, 5,25 ммоль) в N, N-диметилформаміді (12 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії над силікагелем із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів (градієнтна елюція від 0 % до 5 % метанолу). Фракції продукту збирали, розчинник видаляли при зниженому тиску. Далі продукт очищували за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, метод А). Фракції продукту збирали, а розчинник випаровували.

Вихід: 15 мг зразка 67 (11 %)

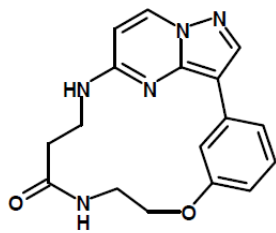
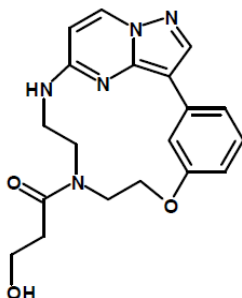
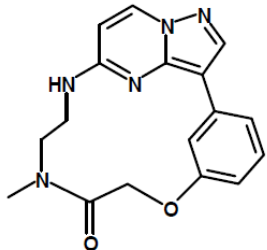
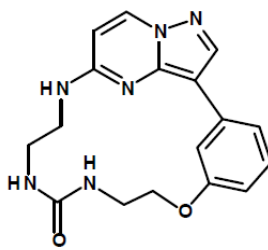
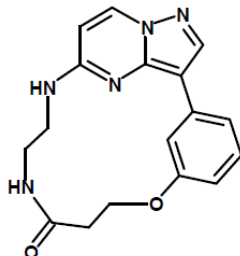
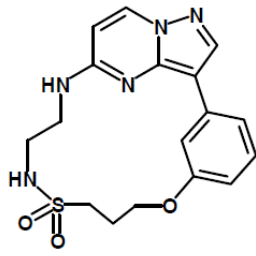
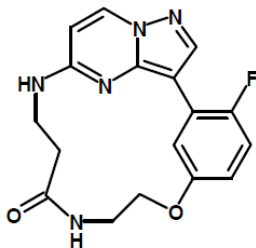
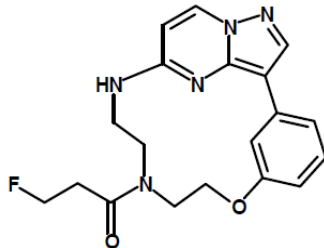
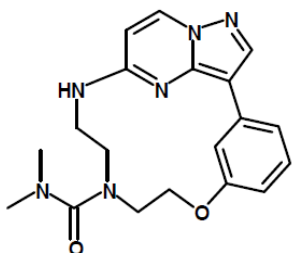
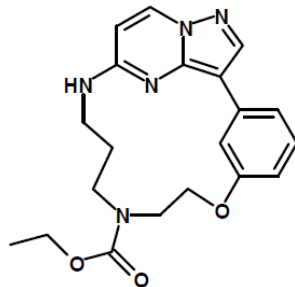
Метод РХ/МС 2: $MH^+ = 382$, ЧУ = 2,548 хв

Сполуки, наведені в Таблиці 1, готували за аналогією з однією з методик, описаних вище.

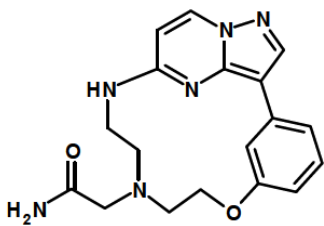
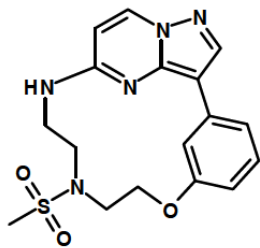
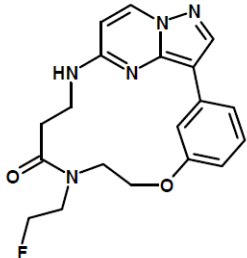
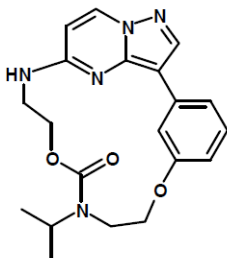
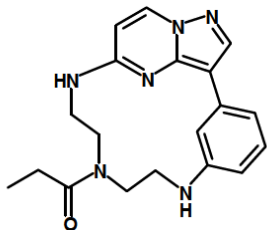
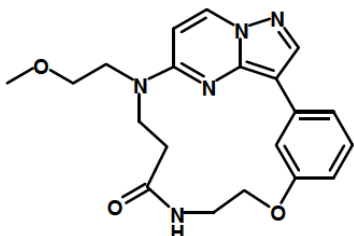
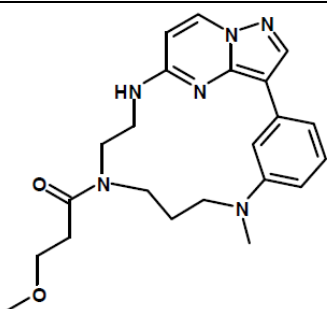
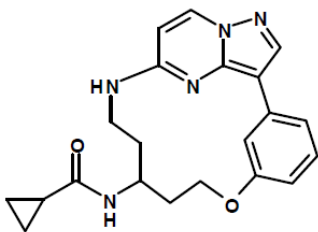
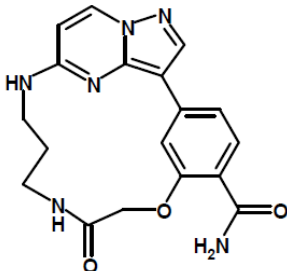
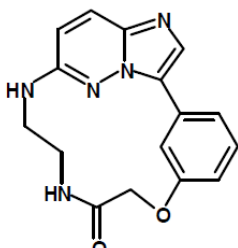
Таблиця 1

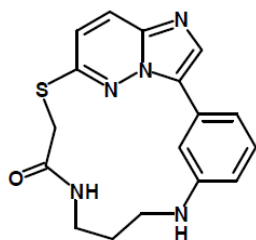
<p>Сполука 1, Зразок 1</p>	<p>Сполука 2, Зразок 2</p>
----------------------------	----------------------------

Таблиця 1

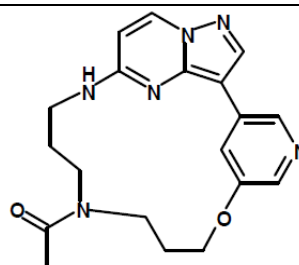
 <p>Сполука 3, Зразок 3</p>	 <p>Сполука 4, Зразок 4</p>
 <p>Сполука 5, Зразок 5</p>	 <p>Сполука 6, Зразок 6</p>
 <p>Сполука 7, Зразок 7</p>	 <p>Сполука 8, Зразок 8</p>
 <p>Сполука 9</p>	 <p>Сполука 10, Зразок 9</p>
 <p>Сполука 11, Зразок 10</p>	 <p>Сполука 12, Зразок 11</p>

Таблиця 1

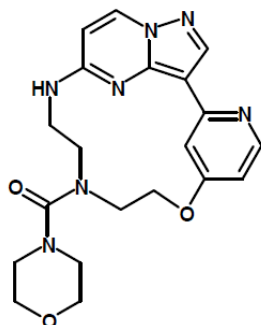
 <p>Сполука 13, Зразок 12</p>	 <p>Сполука 14, Зразок 13</p>
 <p>Сполука 15</p>	 <p>Сполука 16</p>
 <p>Сполука 17, Зразок 14</p>	 <p>Сполука 18, Зразок 67</p>
 <p>Сполука 19, Зразок 16</p>	 <p>Сполука 20</p>
 <p>Сполука 21, зразок 61</p>	 <p>Сполука 22, зразок 62</p>



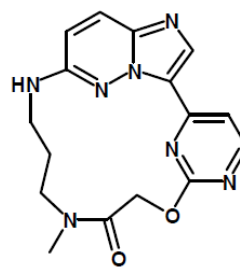
Сполука 23



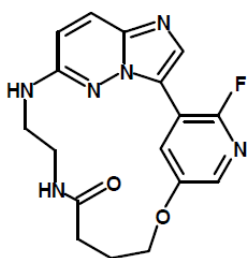
Сполука 24



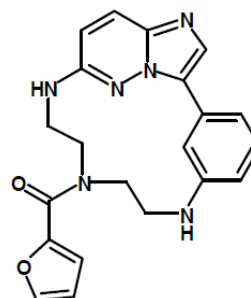
Сполука 25



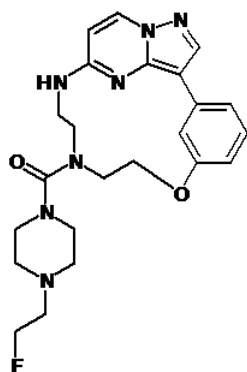
Сполука 26



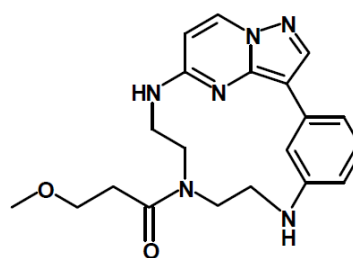
Сполука 27



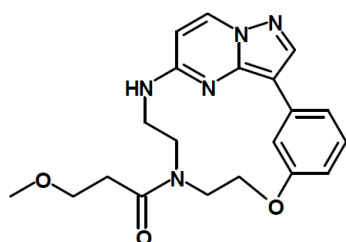
Сполука 28



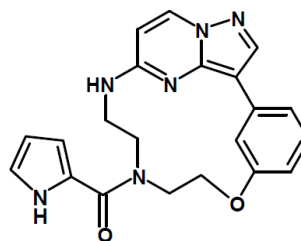
Сполука 29, Зразок 17



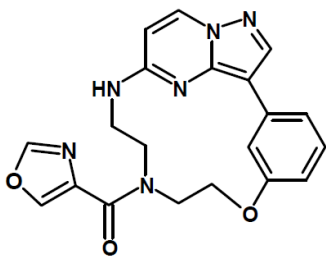
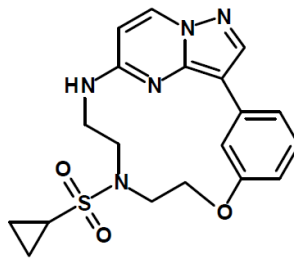
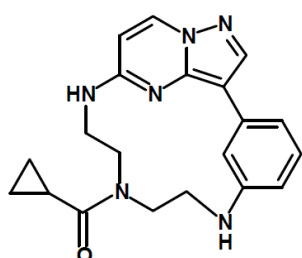
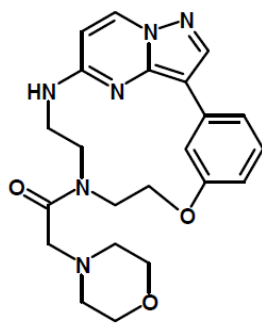
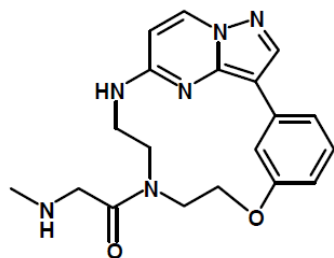
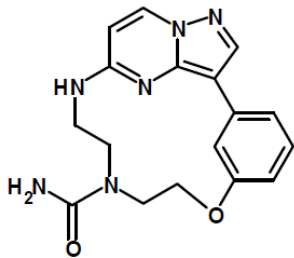
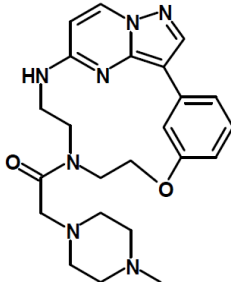
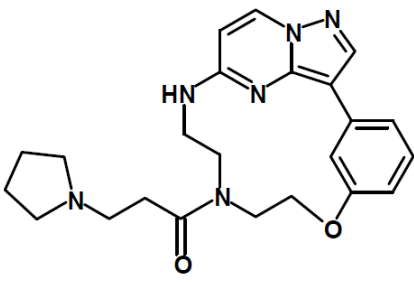
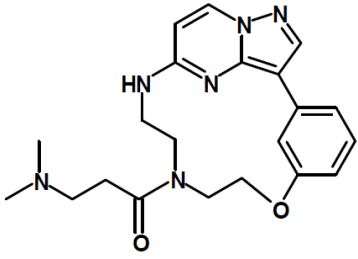
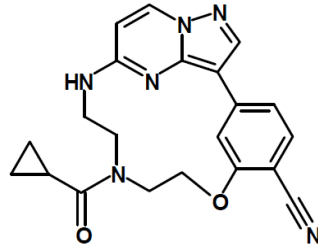
Сполука 30, Зразок 15

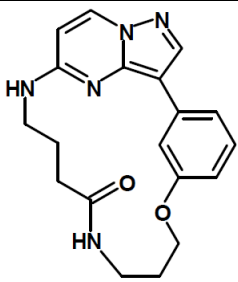
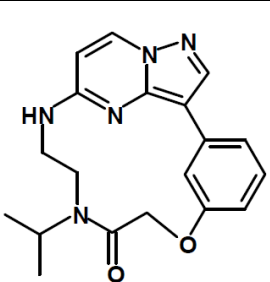
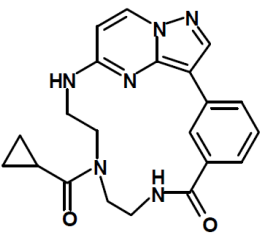
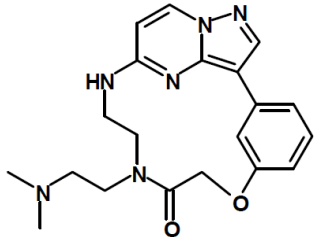
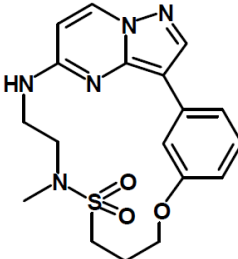
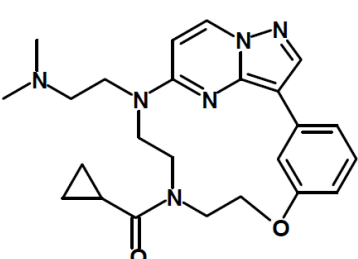
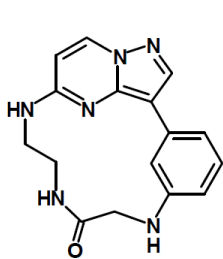
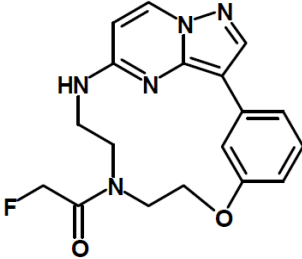
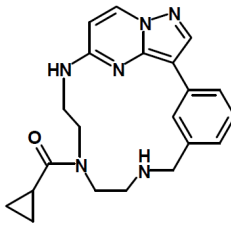
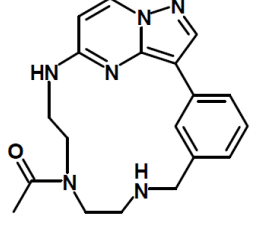
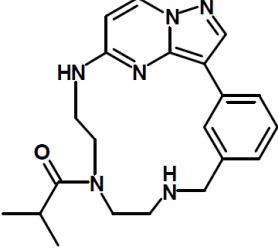
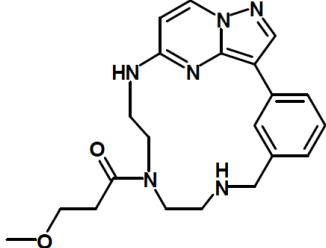


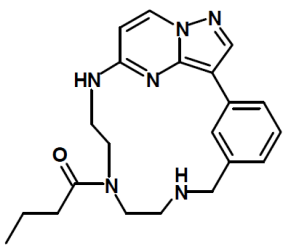
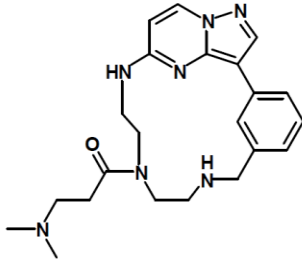
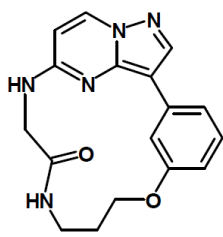
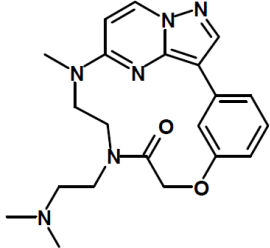
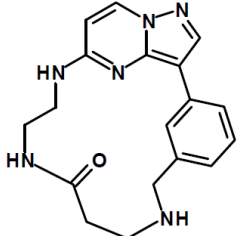
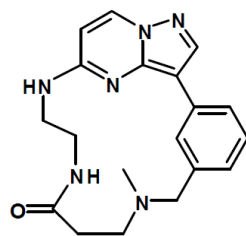
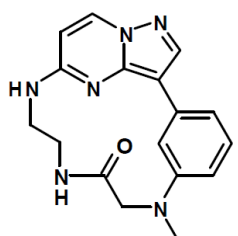
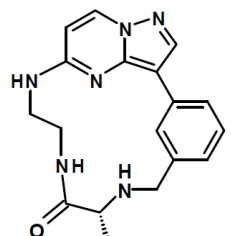
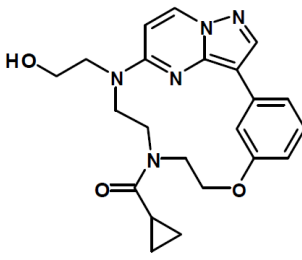
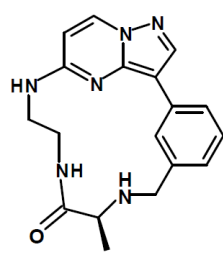
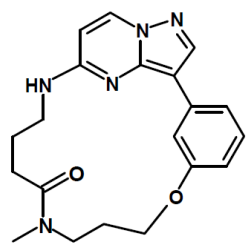
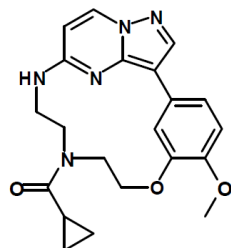
Сполука 31, Зразок 18

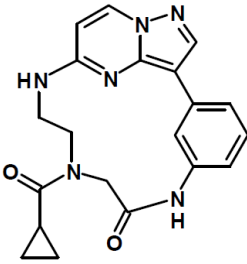
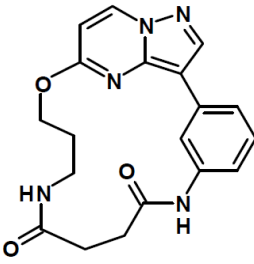
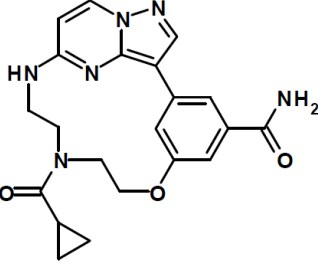
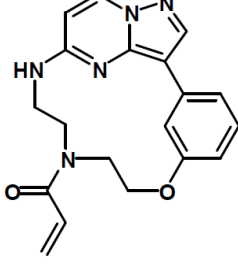
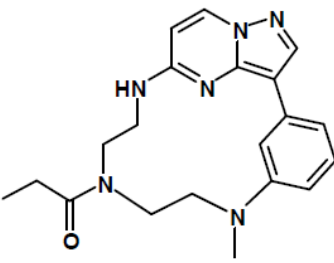
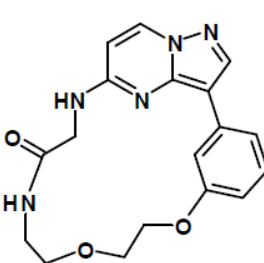
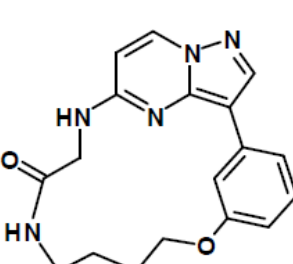
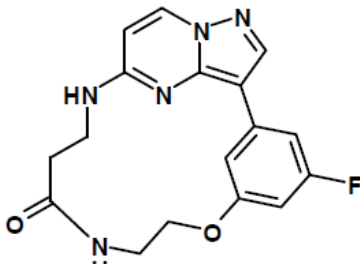
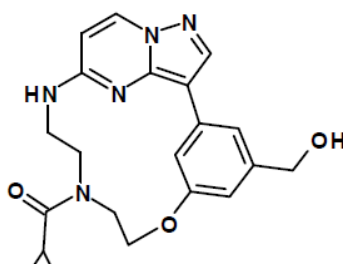
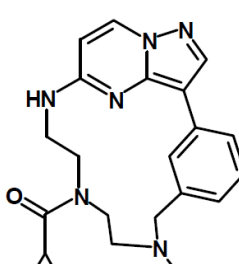


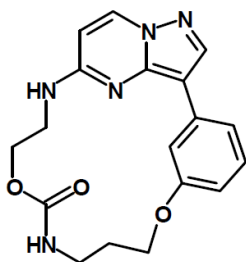
Сполука 32, Зразок 19

 <p>Сполука 33, Зразок 20</p>	 <p>Сполука 34, Зразок 21</p>
 <p>Сполука 35, Зразок 22</p>	 <p>Сполука 36, Зразок 23</p>
 <p>Сполука 37, Зразок 24</p>	 <p>Сполука 38, Зразок 25</p>
 <p>Сполука 39, Зразок 26</p>	 <p>Сполука 40, Зразок 27</p>
 <p>Сполука 41, Зразок 28</p>	 <p>Сполука 42, Зразок 29</p>

 <p>Сполука 43, Зразок 30</p>	 <p>Сполука 44, Зразок 31</p>
 <p>Сполука 45, Зразок 32</p>	 <p>Сполука 46, Зразок 33</p>
 <p>Сполука 47, Зразок 34</p>	 <p>Сполука 48, Зразок 35</p>
 <p>Сполука 49, Зразок 36</p>	 <p>Сполука 50, Зразок 37</p>
 <p>Сполука 51, Зразок 38</p>	 <p>Сполука 52, Зразок 39</p>
 <p>Сполука 53, Зразок 40</p>	 <p>Сполука 54, Зразок 41</p>

 <p>Сполука 55, Зразок 42</p>	 <p>Сполука 56, Зразок 43</p>
 <p>Сполука 57, Зразок 44</p>	 <p>Сполука 58, Зразок 45</p>
 <p>Сполука 59, Зразок 46</p>	 <p>Сполука 60, Зразок 47</p>
 <p>Сполука 61, Зразок 48</p>	 <p>Сполука 62, Зразок 49</p>
 <p>Сполука 63, Зразок 50</p>	 <p>Сполука 64, Зразок 51</p>
 <p>Сполука 65, Зразок 52</p>	 <p>Сполука 66, Зразок 53</p>

 <p>Сполука 67, Зразок 54</p>	 <p>Сполука 68, Зразок 55</p>
 <p>Сполука 69 Зразок 56</p>	 <p>Сполука 70, Зразок 57</p>
 <p>Сполука 71, Зразок 58</p>	 <p>Сполука 72, Зразок 59</p>
 <p>Сполука 73, Зразок 60</p>	 <p>Сполука 74, Зразок 63</p>
 <p>Сполука 75, Зразок 64</p>	 <p>Сполука 76, Зразок 65</p>



Сполука 77, Зразок 66

Ідентифікація сполуки

Точки плавлення

5 Для визначення точки плавлення сполук за цим винаходом було використано наступний метод.

Метод визначення точки плавлення

10 Для низки сполук, точку плавлення (т.п.) визначали за допомогою відкритих капілярних пробірок на апараті Mettler FP62. Точки плавлення вимірювали з використанням температурного інтервалу від 50 °С до 300 °С, з градієнтом, що становив 10 °С/хвилину. Значення точки плавлення зчитували з цифрового дисплея і не піддавали коригуванню.

Таблиця 2:

Точка плавлення

НОМЕР СПОЛУКИ*	ТОЧКА ПЛАВЛЕННЯ (°С)	НОМЕР СПОЛУКИ	ТОЧКА ПЛАВЛЕННЯ (°С)
1	> 300	46	НВ*
2	> 300	47	258,1
3	> 300	48	279,1
4	> 300	49	> 300
5	> 300	50	> 300
6	НВ*	51	НВ*
7	НВ*	52	> 300
8	269	53	275
10	> 300	54	НВ*
11	> 300	55	НВ*
12	НВ*	56	179,9
13	> 300	57	> 300
14	НВ*	58	> 300
17	> 300	59	> 300
18	251,7	60	239,1
19	> 300	61	> 300
21	> 300	62	> 300
22	НВ*	63	286,8
29	НВ*	64	> 300
30	185,2	65	НВ*
31	НВ*	66	НВ*
32	> 300	67	НВ*
33	> 300	68	295,1
34	НВ*	69	> 300
35	> 300	70	> 300
36	270,4	71	> 300
37	НВ*	72	272,5
38	> 300	73	> 300
39	230,7	74	НВ*
40	> 300	75	НВ*
41	295	76	НВ*
42	> 300	77	НВ*

Таблиця 2:

Точка плавлення

НОМЕР СПОЛУКИ°	ТОЧКА ПЛАВЛЕННЯ (°C)	НОМЕР СПОЛУКИ	ТОЧКА ПЛАВЛЕННЯ (°C)
43	НВ*		
44	НВ*		
45	НВ*		

* Не визначено

PX/MC

Для PX/MC характеристики сполуки за цим винаходом використовували наступний метод.

Загальна методика PX/MC

- 5 Всі аналізи здійснювали за допомогою квадрупольного рідинного мас-спектрометра LC/MSD серії Agilent 6110, з'єданого з рідинною хроматографічною системою (PX) серії Agilent 1290, яка містить бінарний насос з дегазатором, автосамплер, термостат колонок і діодну матрицю. Мас-спектрометр (МС) устаткований джерелом іонізації при атмосферному тиску "електроспрей" (API-ES) (з утворенням позитивних іонів). Напруга на капілярі становила до 3000 В, напруга фрагментера – до 70 В, температуру квадруполь підтримували на рівні 100 °C. Швидкість потоку висушуючого газу та значення температури становили 12,0 л/хв і 350 °C відповідно. Як газ-розпилювач використовували азот, при тиску, що становив 35 фунтів/дюйм² (psig). Комп'ютерну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення Agilent Chemstation.

- 15 Метод PX/MC 1

На доповнення до загальної методики PX/MC1: Аналізи проводили на колонці Phenomenex Kinetex C18 (50 мм завдовжки x 2,1 мм у діам.; 1,7 мкм часточки) при 60 °C, зі швидкістю потоку 1,5 мл/хв. Градієнт елюції становив - від 90 % (вода + 0,1 % мурашина кислота) / 10 % Ацетонітрил до 10 % (вода + 0,1 % мурашина кислота) / 90 % ацетонітрил впродовж 1,50 хвилин, після цього склад рухливої фази утримували ще впродовж додаткових 0,40 хв. Стандартний інжекційний об'єм становив 2 мкл. Діапазон реєстрації спектрів становив до 254 нм для УФ-детектора UV-PDA і 80-800 m/z – для МС детектора.

Метод PX/MC 2

- 25 На доповнення до загальної методики PX/MC 1: Аналізи проводили на колонці YMC pack ODS-AQ C18 (50 мм завдовжки x 4,6 мм в діам.; часточки 3 мкм) при 35 °C, зі швидкістю потоку 2,6 мл/хв. Градієнт елюції становив - від 95 % (вода + 0,1 % мурашина кислота) / 5 % Ацетонітрил до 5 % (вода + 0,1 % мурашина кислота) / 95 % Ацетонітрил впродовж 4,80 хвилин; після цього склад рухливої фази утримували ще впродовж додаткових 1,00 хв. Стандартний інжекційний об'єм становив 2 мкл. Діапазон реєстрації спектрів становив до 190-400 нм для УФ-детектора UV-PDA та 100-1400 m/z – для МС детектора.

Таблиця 3:

Дані PX/MC

НОМЕР СПОЛУКИ	ПІК (МН) ⁺ МАСИ	Час утримання (хв)	МЕТОД PX/MC
1	364	3,022	2
2	338	2,267	2
3	365	2,285	2
4	368	2,433	2
5	324	2,097	2
6	339	1,528	2
7	324	2,275	2
8	374	2,590	2
10	370	2,917	2
11	367	2,939	2
12	382	3,414	2
13	353	1,889	2
14	374	3,011	2
17	351	2,700	2
18	382	2,548	2

Таблиця 3:

Дані РХ/МС

НОМЕР СПОЛУКИ	ПІК (МН) ⁺ МАСИ	Час утримання (хв)	МЕТОД РХ/МС
19	409	2,224	2
21	367	1,771	2
22	310	1,168	2
29	454	2,032	2
30	395	1,910	2
31	382	2,813	2
32	389	3,208	2
33	391	2,988	2
34	400	3,288	2
35	363	2,740	2
36	423	1,942	2
37	367	1,875	2
38	339	2,412	2
39	436	1,930	2
40	421	2,050	2
41	395	1,977	2
42	389	3,056	2
43	352	2,612	2
44	352	2,507	2
45	391	2,410	2
46	381		2
47	388	2,887	2
48	435	2,265	2
49	309	1,757	2
50	356	2,790	2
51	377	1,685	2
52	351	1,073	2
53	379	1,911	2
54	395	1,623	2
55	379	1,206	2
56	408	0,733	2
57	324	1,071	2
58	395	1,225	2
59	337	0,998	2
60	351	1,036	2
61	323	1,605	2
62	337	1,090	2
63	408	2,247	2
64	337	1,074	2
65	366	2,150	2
66	394	2,788	2
67	377	2,331	2
68	366	2,158	2
69	407	2,276	2
70	350	2,915	2
71	365	3,060	2
72	354	2,218	2
73	338	2,425	2
74	342	2,556	2
75	394	2,426	2
76	391	0,314	1
77	354	2,785	2

В. Тест на кіназну активність

Оцінювання інгібування LRRK2 та LRRK1 кіназ було проведено за допомогою рекомбінантних білків LRRK2 та LRRK1 *in vitro* за допомогою методу оцінки кіназної активності, оснований на використанні пептидного субстрату.

5 Протокол 1

Експресія та очищення рекомбінантного LRRK2 білка

Білок LRRK2 одержували згідно з методикою, описаною у Daniëls et al. ((2011) J Neurochem 116, 304-315.). HEK293T клітини трансфікували рCHMWS-3xflag-LRRK2 плазмідом за допомогою поліетиленіміну та лізували через 48-72 годин у лізуючому буфері (Тріс 20 мМ рН 7,5, NaCl 150 мМ, EDTA 1 мМ, Тритон 1 %, Гліцерин 10 %, коктейль інгібітора протеази). Лізати очищували центрифугуванням при 20,000 g впродовж 10 хвилин, після чого їх інкубували з нормальними мишачими IgG, зв'язаними з агарозними кульками, для видалення білків, неспецифічно зв'язаних з агаром або мишачими IgG антитілами. Після видалення цих кульок зі зв'язаними IgG, лізати інкубували впродовж від 3 до 18 годин з flagM2, зв'язаним з агарозними кульками. Кульки промивали 4 рази промивочним буфером (Тріс 25 мМ рН 7,5, NaCl 400 мМ, Тритон 1 %), а потім кіназним буфером (Тріс-HCl 25 мМ рН 7,5, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ дитіотреїтол (DTT), 0,02 % тритон, 5 мМ бета-гліцерофосфат, 0,1 мМ Na₃VO₄). Білки елюювали у 5 об'ємах кіназного буферу, що містить 100 мкг/мл пептиду 3xflag. Для тестів з використанням очищеного білка, зв'язаного зі смолою для афінної хроматографії, кульки для афінної хроматографії ресуспендували у рівному об'ємі кіназного буфера, якщо не було зазначено щось інше. Чистоту та концентрацію оцінювали за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі SDS-PAGE (3-8 % тріс-ацетатний SDS гель) та забарвлюванням барвником Кумассі діамантовим блакитним (Coomassie Brilliant Blue) або сріблом. Альтернативно, були використані усічений LRRK2 фермент (GST мічені 970-2527 амінокислоти LRRK2) та усічений LRRK2-G2019S (GST мічені 970-2527 амінокислоти LRRK2-G2019S).

Кіназний тест LRRK2

Для фосфорилування LRRKtide, рекомбінантна LRRK2 інкубується з 6 мкCi 32P-АТФ (3000 Ci/ммоль), 200 мкМ LRRKtide, 10 мкМ АТФ і сполукою або розчинником на 40 мкл реакційної суміші 30 хвилин при 30 °С. Сполуки тестували в діапазоні концентрацій від 10 мкМ до 10 пМ; кінцева кількість DMSO в кіназній реакційній суміші становить 1 %. Реакцію зупиняли та наносили на фосфоцелюлозний папір P-81 і промивали 4 × 10 хвилин у 75 мМ фосфорній кислоті. Рівні фосфорилування LRRKtide визначали за допомогою авторадіографічного методу. Кіназний тест проводили для кожної умови у трикратній повторності.

Рівні фосфорилування LRRKtide графічно наносились залежно від логарифмічного значення концентрації сполуки, в результаті чого були побудовані криві інгібування, з яких одержували значення IC₅₀.

Протокол 2

Радіометричний протеїнкіназний тест (³³PanQinase[®] Activity Assay) було використано для кількісного вимірювання кіназної активності. Всі тести виконували в 96-коміркових планшетах FlashPlates[™] від Perkin Elmer у 50 мкл реакційному об'ємі. Реакційний коктейль піпетували в 4 етапи у наступному порядку:

10 мкл нерадіоактивного розчину АТФ (в H₂O)

25 мкл тестового буферу / суміш [γ-³³P]-АТФ

5 мкл тестового зразка в 10 % DMSO

45 10 мкл суміші фермент/субстрат

Тестова суміш містить 70 мМ HEPES-NaOH рН 7,5, 3 мМ MgCl₂, 3 мМ MnCl₂, 3 мМ Na-ортованадату, 1,2 мМ DTT, АТФ (0,3 мкМ), [γ-³³P]-АТФ (прибл. 4 × 1005 імпульсів/хв на комірку), протеїнкіназу (7,3 нМ) і субстрат (GSK3(14-27), 1,0 мкг/50 мкл).

Кіназу одержували від корпорації Invitrogen Corporation.

50 Реакційну суміш інкубували при 30° С впродовж 60 хвилин. Реакцію зупиняли додаванням 50 мкл 2 % (в/о) Н₃РО₄, планшети аспірували та двічі промивали 200 мкл 0,9 % (в/о) NaCl. Включення ³³Pі (підрахунок "числа імпульсів на хвилину - cpm") визначали за допомогою сцинтиляційного лічильника-мікропланшета.

Сполуки

55 Сполуки розчиняли до 10 мМ у DMSO. За потреби розчини обробляють в ультразвуковому сонікаторі. Відбирали аліквотні проби сполук і зберігали при -20 °С.

Таблиця 4 наводить значення IC₅₀ сполук згідно з винаходом, одержані за допомогою вищезгаданого кіназного тесту.

Таблица 4

№ Сполуки	IC ₅₀ для непроцесованого LRRK2	IC ₅₀ для усиченого LRRK2	IC ₅₀ для усиченого LRRK2-G2019S	Протокол
1	H/B	+++	+++	1
2	+++	++	++	1
3	+++	+++	+++	1
4	H/B	+++	+++	1
5	++	++	++	1
6	H/B	H/B	H/B	
7	H/B	H/B	H/B	
8	H/B	H/B	H/B	
10	H/B	+++	H/B	2
11	H/B	+++	H/B	2
12	H/B	++	H/B	2
13	H/B	+++	H/B	2
14	H/B	++	H/B	2
17	H/B	+++	H/B	2
18	H/B	H/B	H/B	
19	H/B	++	H/B	2
21	H/B	H/B	H/B	2
22	H/B	H/B	H/B	2
29	H/B	++	H/B	2
30	H/B	+++	H/B	2
31	H/B	++	H/B	2
32	H/B	+++	H/B	2
33	H/B	+++	H/B	2
34	H/B	++	H/B	2
35	H/B	+++	H/B	2
36	H/B	++	H/B	2
37	H/B	+++	H/B	2
38	H/B	+++	H/B	2
39	H/B	++	H/B	2
40	H/B	+++	H/B	2
41	H/B	+++	H/B	2
42	H/B	+++	H/B	2
43	H/B	++	H/B	2
44	H/B	+	H/B	2
45	H/B	++	H/B	2
46	H/B	+	H/B	2
47	H/B	++	H/B	2
48	H/B	++	H/B	2
49	H/B	++	H/B	2
50	H/B	+++	H/B	2
51	H/B	++	H/B	2
52	H/B	++	H/B	2
53	H/B	+	H/B	2
54	H/B	++	H/B	2
55	H/B	+	H/B	2
56	H/B	+	H/B	2
57	H/B	+	H/B	2
58	H/B	+	H/B	2
59	H/B	+	H/B	2
60	H/B	+++	H/B	2
61	H/B	+	H/B	2
62	H/B	+	H/B	2
63	H/B	++	H/B	2

Таблиця 4

№ Сполуки	IC ₅₀ для непроцесованого LRRK2	IC ₅₀ для усиченого LRRK2	IC ₅₀ для усиченого LRRK2-G2019S	Протокол
64	H/B	+	H/B	2
65	H/B	+	H/B	2
66	H/B	++	H/B	2
67	H/B	+	H/B	2
68	H/B	+	H/B	2
69	H/B	+	H/B	2
70	H/B	+++	H/B	2
71	H/B	H/B	H/B	
72	H/B	H/B	H/B	
73	H/B	H/B	H/B	
74	H/B	H/B	H/B	
75	H/B	H/B	H/B	
76	H/B	H/B	H/B	
77	H/B	H/B	H/B	

+ означає IC₅₀ > 1мкМ, ++ означає IC₅₀ між 100 нМ і 1 мкМ, +++ означає IC₅₀ < 100нМ

H/B – не виявлено

Експресія та очищення рекомбінантного LRRK1 білка

- 5 Білок LRRK1 одержували за методикою, описаною у Daniëls et al. ((2011) J Neurochem 116, 304-315.). Клітини HEK293T трансфікували за допомогою рCHMWS-3xflag-LRRK1 плазміді з використанням поліетиленіміну і лізували через 48-72 години у лізуючому буфері (Тріс 20 мМ рН 7,5, NaCl 150 мМ, EDTA 1 мМ, Тритон 1 %, Гліцерин 10 %, коктейль інгібітора протеази). Лізати очищували центрифугуванням при 20,000 g упродовж 10 хвилин та інкубували з нормальними мишачими IgG, зв'язаними з агарозними кульками, для видалення білків, неспецифічно зв'язаних з агаром або мишачими IgG антитілами. Після видалення цих кульок зі зв'язаними IgG, лізати інкубували упродовж 3-18 годин з flagM2, зв'язаними з агарозними кульками. Кульки промивали 4 рази промивочним буфером (Тріс 25 мМ рН 7,5, NaCl 400 мМ, Тритон 1 %), а потім кіназним буфером (Тріс-HCl 25 мМ рН 7,5, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ дитіотреїтол (DTT), 0,02 % тритон, 5 мМ бета-гліцерофосфат, 0,1 мМ Na₃VO₄). Білки елюювали в 5 об'ємах кіназного буферу, що містить 100 мкг/мл 3x FLAG-пептиду. Оцінку чистоти та концентрації проводили за допомогою SDS-PAGE (3-8 % тріс-ацетатний SDS гель) та забарвлювання барвником Кумасі діамантовим блакитним (Coomassie Brilliant Blue) або сріблом.

Кіназний LRRK1 тест

- 20 Для аналізу автофосфорилування, рекомбінантну LRRK1 інкубували з 6 мкCi ³²P-АТФ (3000 Сі/ммоль), 10 мкМ АТФ і 1 мкМ сполуки або розчинника на 40 мкл реакційної суміші упродовж 30 хвилин при 30°C. Реакцію припиняли додаванням завантажуючого буфера SDS. Зразки завантажували в готові Тріс-ацетатні 3-8 % гелі або Тріс-гліцинові 4-20 % гелі та переносили на полівінілідінові фтористі мембрани. Включену ³²P-АТФ детектували за допомогою методу авторадіографії з використанням фосфоресцентного планшета-сканера Storm 840. Ті ж мембрани гібридизували з DR4A/3EDD в кінзному домені мишачого анти-LRRK2 антитіла, для того щоб підтвердити присутність LRRK1. Денситометричний аналіз смуг на авторадіограмах та визначення імунореактивності проводили за допомогою аналізатора Aida analyzer v1.0 (Raytest, Straubenhardt, Німеччина) або програмного забезпечення ImageJ (NIH, USA). Рівні автофосфорилування обчислюються як співвідношення авторадіографічного сигналу до рівня імунореактивності.

Результати аналізу автофосфорилування LRRK1 представлено на фігурі 1.

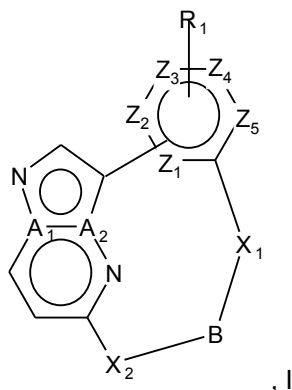
Вплив на рівні фосфорилування LRRK1 і LRRK2 у клітинах

- 35 Для мічення інтактних клітин, LRRK1 або LRRK2 експресували в HEK293T клітинах. Клітини промивали 2x в DMEM без фосфатів, а після цього метаболічно мітили 5 мкCi/см² ортофосфатом-Р³² в DMEM без фосфатів при 37 °C. Через 4-8 годин після мічення клітини обробляли сполукою у концентрації 1 мкМ або розчинником упродовж 2 годин. Після цього оброблені клітини лізували, LRRK1 або LRRK2 піддавали імунопреципітації за допомогою агарозних кульок з нанесеним пептидом flag-M2. Імунопреципітований білок розділяли на 3-8 % SDS-PAGE гелі і наносили на pvdF мембрани. Мембрани обробляли, як було описано вище, для аналізу автофосфорилування. Всі умови тестувались у трикратній повторності. Результати

представлені на фігурах 2 і 3.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука Формули I або її стереоізомер, таутомер, рацемат, сіль, гідрат, N-оксидна форма або сольват

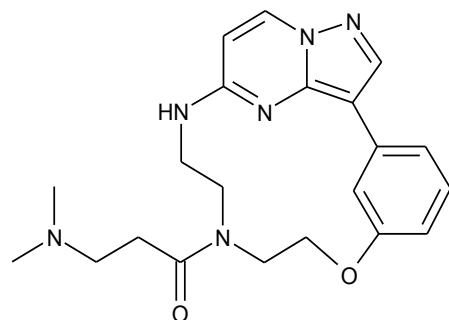
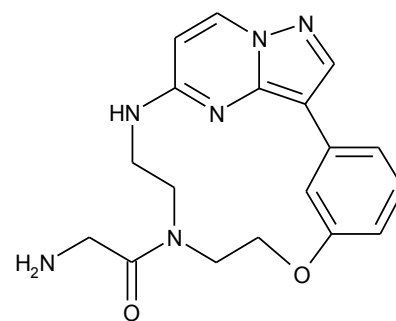
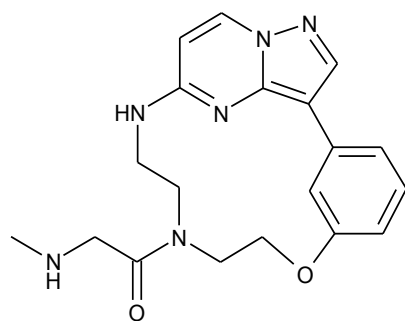
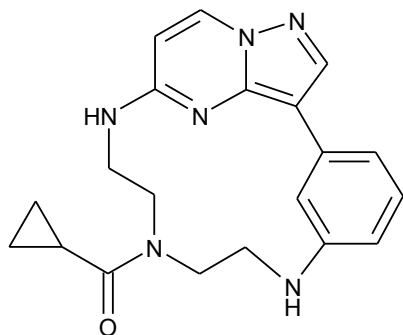
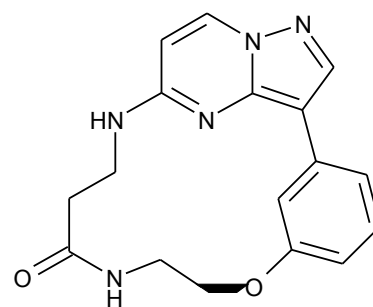
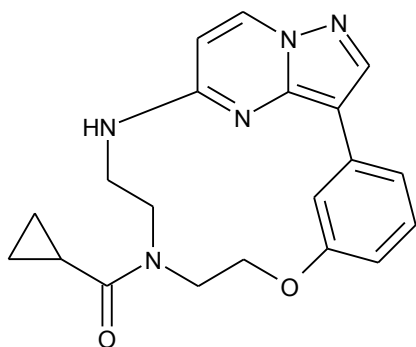


- 10 в якій
 A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо $A_1 \in C$, то $A_2 \in N$; і де, якщо $A_2 \in C$, то $A_1 \in N$;
 R_1 вибирають з -H, -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀,
 - (C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і
 15 незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O- C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу;
 R_2 вибирають з -H, -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, - (C=O)-
 C₁₋₆алкілу, - (C=O)-O-C₁₋₆алкілу, - (C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, - (C=O)-Het₃, -SO₂-C₁₋₆алкілу; де кожен
 вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -
 20 OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;
 R_3 вибирають з -H, -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, - (C=O)-
 C₁₋₆алкілу, - (C=O)-O-C₁₋₆алкілу, -Het₂, - (C=O)-Het₂, - (C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-C₁₋₆алкілу; де кожен
 вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -
 25 OH, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;
 R_4 вибирають з -гало, -OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;
 кожен R_5 і R_7 незалежно вибраний з -H, -гало, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -Het₅, -Ar₁, -
 C₃₋₆циклоалкілу, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-C₁₋₆алкілу, - (C=O), - (C=O)-C₁₋₆алкілу, -O- (C=O)-C₁₋₆алкілу, -
 30 (C=O)-O-C₁₋₆алкілу; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3
 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;
 R_6 вибирають з -SO₂, -SO₂-C₁₋₆алкілу, - (C=O), - (C=S), - (C=O)-O-C₁₋₆алкілу, - (C=S)-O-C₁₋₆алкілу, -
 (C=O)-C₁₋₆алкілу, - (C=O)-C₂₋₆алкенілу, - (C=S)-C₁₋₆алкілу, - (C=S)-C₂₋₆алкенілу, -C₁₋₆алкіл- (C=O)-
 35 NR₃₁R₃₂, -C₁₋₆алкіл- (C=S)-NR₃₁R₃₂, -C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -
 SO₂-C₃₋₅циклоалкілу, - (C=O)-C₃₋₅циклоалкілу, - (C=S)-C₃₋₅циклоалкілу, - (C=O)-NR₃₁R₃₂, - (C=S)-
 NR₃₁R₃₂, - (C=O)-Het₅, - (C=S)-Het₅, - (C=O)-Ar₆, - (C=S)-Ar₆, - (C=O)-NR₃₁- (C=O)-R₃₂; де кожен
 вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -
 40 OH, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;
 R_8 вибирають з -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅ -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-
 (C=O)-NR₃₄R₃₅;
 кожен з R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} ,
 R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} і R_{40} незалежно вибраний з -H, -гало, -O, -OH, -O-C₁₋₆алкілу,
 45 -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу або -Het₁, де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і
 незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -
 Het₆, -Ar₅;
 X_1 вибирають з -C₁₋₆алкілу-, -O-C₁₋₆алкілу-, -S-C₁₋₆алкілу-, - (C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-C₁₋₆алкілу,
 - (C=O)-NR₃-C₁₋₆алкілу-, -NR₃-C₁₋₆алкілу-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкілу-, -SO₂-NR₃; де кожен
 вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -
 50 OH, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₇R₃₈;
 X_2 вибирають з -C₁₋₆алкілу-, -O-C₁₋₆алкілу-, -O-C₁₋₆алкіл-O-C₁₋₆алкілу-, -S-C₁₋₆алкілу-, - (C=O)-, -
 (C=O)-NR₂-, -NR₂-C₁₋₆алкілу-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-, де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і

- незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₉R₄₀;
В вибирають з -(C=O)-, -(C=N)-R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- 5 кожен з Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅ і Ar₆ незалежно являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄ і Ar₅ необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -NR₁₉R₂₀-, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу;
- 10 кожен Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅ і Het₆ незалежно являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -NR₂₁R₂₂; кожен вказаний -C₁₋₆алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -гало;
- кожен з Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно вибраний з C і N.
- 15 2. Сполука за п. 1, в якій
A₁ і A₂ вибирають з C і N; де, якщо A₁ є C, то A₂ є N; і де, якщо A₂ є C, то A₁ є N;
R₁ вибирають з -H, -гало, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₉R₁₀-, -(C=O)-R₄-, -SO₂-R₄-, -CN, -NR₉-SO₂-R₄-, -Het₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -NR₁₁R₁₂-, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу;
- 20 R₂ вибирають з -H, -гало, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-O-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-NR₂₇R₂₈-, -Het₃-, -(C=O)-Het₃-, -SO₂-C₁₋₆алкілу; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -Het₃-, -Ar₂-, -NR₁₃R₁₄;
- 25 R₃ вибирають з -H, -гало, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-O-C₁₋₆алкілу, -Het₂-, -(C=O)-Het₂-, -(C=O)-NR₂₉R₃₀-, -SO₂-C₁₋₆алкілу; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -NR₁₅R₁₆-, -Het₂-, -Ar₄;
- R₄ вибирають з -гало, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₁₇R₁₈-, -Het₄;
- 30 кожен з R₅ і R₇ незалежно вибраний з -H, -гало, -C₁₋₆алкілу, -OC₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -Het₅-, -Ar₁-, -C₃₋₆циклоалкілу, -SO₂-Ar₃-, -SO₂-, -SO₂-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-, -(C=O)-C₁₋₆алкілу, -O-(C=O)-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-O-C₁₋₆алкілу; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -Het₅-, -NR₂₃R₂₄;
- 35 R₆ вибирають з -SO₂-, -SO₂-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=O)-O-C₁₋₆алкілу, -(C=S)-O-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-C₂₋₆алкенілу, -(C=S)-C₁₋₆алкілу, -(C=S)-C₂₋₆алкенілу, -C₁₋₆алкіл-(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -C₁₋₆алкіл-(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -C₁₋₆алкіл-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -SO₂-C₃₋₅циклоалкілу, -(C=O)-C₃₋₅циклоалкілу, -(C=S)-C₃₋₅циклоалкілу, -(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-Het₅-, -(C=S)-Het₅-, -(C=O)-Ar₆-, -(C=S)-Ar₆-, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -OC₁₋₆алкілу, -SC₁₋₆алкілу, -Het₅-, -NR₂₅R₂₆;
- 40 R₈ вибирають з -NR₃₄-(C=O)-R₃₅-, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅-, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅-, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅-, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;
- кожен з R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ і R₄₀ незалежно вибраний з -H, -гало, -O-, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу або -Net₁; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -Het₆-, -Ar₅;
- 45 X₁ вибирають з -C₁₋₆алкілу-, -O-C₁₋₆алкілу-, -S-C₁₋₆алкілу-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-C₁₋₆алкілу, -(C=O)-NR₃-C₁₋₆алкілу-, -NR₃-C₁₋₆алкілу-, -C₁₋₆алкіл-NR₃-C₁₋₆алкілу-, -SO₂-NR₃-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₇R₃₈; де, якщо X₁ є -O-CH₂-, то R₅ не є -H;
- 50 X₂ вибирають з -C₁₋₆алкілу-, -O-C₁₋₆алкілу-, -O-C₁₋₆алкіл-O-C₁₋₆алкілу-, -S-C₁₋₆алкілу-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-C₁₋₆алкілу-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; де кожен вказаний C₁₋₆алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -ОН, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -S-C₁₋₆алкілу, -NR₃₉R₄₀;
- 55 В вибирають з -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- кожен із Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅ і Ar₆ незалежно являє собою 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний

- Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4 і Ar_5 необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -
 $NR_{19}R_{20}, -C_{1-6}алкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу$;
 кожен $Het_1, Het_2, Het_3, Het_4, Het_5$ і Het_6 являє собою незалежно 5- або 6-членний моноциклічний
 гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл
 5 необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -гало, $-C_{1-6}алкілу, -OC_{1-6}алкілу, -SC_{1-6}алкілу, -NR_{21}R_{22}$; кожен вказаний $-C_{1-6}алкіл$ необов'язково заміщується від 1 до 3 -
 гало;
 кожен з Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і Z_5 незалежно вибирають із C і N.
 3. Сполука за п. 1, в якій
 10 $A_1 \in N$ і $A_2 \in C$;
 R_1 вибирають з -H, -OH, $-C_{1-6}алкілу, -C_{3-6}циклоалкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -NR_9R_{10}, -SO_2-$
 $R_4, -CN, -NR_9-SO_2-R_4, -Het_1$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений 1-
 3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-NR_{11}R_{12}, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу$;
 R_2 вибирають з -H, -гало, -OH, $-C_{1-6}алкілу, -C_{3-6}циклоалкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -(C=O)-$
 15 $C_{1-6}алкілу, -(C=O)-O-C_{1-6}алкілу, -(C=O)-NR_{27}R_{28}, -Het_3, -(C=O)-Het_3, -SO_2-C_{1-6}алкілу$; де кожен
 вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -
 OH, $-O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -Het_3, -Ar_2, -NR_{13}R_{14}$;
 R_3 вибирають з -H, -гало, -OH, $-C_{1-6}алкілу, -C_{3-6}циклоалкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -(C=O)-$
 20 $C_{1-6}алкілу, -(C=O)-O-C_{1-6}алкілу, -Het_2, -(C=O)-Het_2, -(C=O)-NR_{29}R_{30}, -SO_2-C_{1-6}алкілу$; де кожен
 вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -
 OH, $-OC_{1-6}алкілу, -SC_{1-6}алкілу, -NR_{15}R_{16}, -Het_2, -Ar_4$;
 R_4 вибирають з -гало, -OH, $-C_{1-6}алкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -NR_{17}R_{18}, -Het_4$;
 кожен R_5 і R_7 незалежно вибраний з -H, -гало, $-C_{1-6}алкілу, -OC_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -Het_5, -Ar_1, -$
 $C_{3-6}циклоалкілу, -SO_2-Ar_3, -SO_2, -SO_2-C_{1-6}алкілу, -(C=O), -(C=O)-C_{1-6}алкілу, -O-(C=O)-C_{1-6}алкілу, -$
 25 $(C=O)-O-C_{1-6}алкілу$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений 1-3
 замісниками, вибраними з -OH, $-OC_{1-6}алкілу, -SC_{1-6}алкілу, -Het_5, -NR_{23}R_{24}$;
 R_6 вибирають з $-SO_2, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-C_{1-6}алкілу, -(C=O)-C_{2-6}алкенілу, -(C=S)-O-C_{1-6}алкілу,$
 $-(C=O)-C_{1-6}алкілу, -(C=S)-C_{1-6}алкілу, -(C=S)-C_{2-6}алкенілу, -C_{1-6}алкіл-(C=S)-NR_{31}R_{32}, -C_{1-6}алкіл-NR_{33}(C=O)-NR_{31}R_{32},$
 $-C_{1-6}алкіл-NR_{33}(C=S)-NR_{31}R_{32}, -(C=S)-C_{3-5}циклоалкілу, -(C=S)-NR_{31}R_{32},$
 30 $-(C=O)-Het_5, -(C=S)-Het_5, -(C=O)-NR_{31}-(C=O)-R_{32}$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і
 незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -OH, $-OC_{1-6}алкілу, -SC_{1-6}алкілу, -Het_5, -$
 $NR_{25}R_{26}$;
 R_8 вибирають з $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}, -NR_{34}-(SO_2)-R_{35}, -NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}, -O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$;
 кожен із $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28},$
 35 $R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}$ і R_{40} незалежно вибраний з -H, -гало, -O, -OH, $-O-$
 $C_{1-6}алкілу, -C_{1-6}алкілу, -C_{3-6}циклоалкілу$ або $-Het_1$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і
 незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -$
 $Het_6, -Ar_5$;
 X_1 вибирають з $-C_{1-6}алкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -(C=O)-, -NR_3-(C=O)-, -NR_3-(C=O)-C_{1-6}алкілу,$
 40 $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}алкілу, C_{1-6}алкіл-NR_3-C_{1-6}алкілу, -SO_2-NR_3$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$
 необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-C_{1-6}алкілу, -O-$
 $C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -NR_{37}R_{38}$;
 X_2 вибирають з $-C_{1-6}алкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -(C=O)-, -(C=O)-NR_2, -NR_2-C_{1-6}алкілу, -$
 $NR_2, -SO_2-NR_2$; де кожен вказаний $C_{1-6}алкіл$ необов'язково і незалежно заміщений 1-3
 45 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-C_{1-6}алкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу, -NR_{39}R_{40}$;
 V вибирають з $-(C=O)-, -(C=N)R_{39}, -(SO_2)-, -(C=O)-NR_5, -(C=S)-NR_5, -NR_5-(C=O)-NR_7, -NR_5-$
 $(C=S)-NR_7, -SO_2-NR_5, -NR_6, -NR_5-(C=S)-O-, -CHR_8$;
 кожен з $Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5$ і Ar_6 являє собою незалежно 5- або 6-членний ароматичний
 гетероцикл, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S; кожен вказаний
 50 Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4 і Ar_5 необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -
 $NR_{19}R_{20}, -C_{1-6}алкілу, -O-C_{1-6}алкілу, -S-C_{1-6}алкілу$;
 кожен з $Het_1, Het_2, Het_3, Het_4, Het_5$ і Het_6 являє собою незалежно 5- або 6-членний моноциклічний
 гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних серед O, N і S, де кожен гетероцикл
 необов'язково і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з -гало, $-C_{1-6}алкілу, -OC_{1-6}алкілу, -SC_{1-6}алкілу, -NR_{21}R_{22}$; кожен вказаний $-C_{1-6}алкіл$ необов'язково заміщується від 1 до 3 -
 55 гало;
 кожен із Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і $Z_5 \in C$.
 4. Сполука за п. 1, в якій
 A_1 і A_2 вибирають з C і N; де, якщо $A_1 \in C$, то $A_2 \in N$; і де, якщо $A_2 \in C$, то $A_1 \in N$;

- R_1 вибирають з -H, -гало, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-(C=O)-R_4$ і -CN; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3 -OH;
 R_2 вибирають з -H і $-C_{1-6}$ алкілу; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -OH, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-NR_{13}R_{14}$;
- 5 R_3 вибирають з -H і $-C_{1-6}$ алкілу;
 $R_4 \in -NR_{17}R_{18}$;
кожен із R_5 і R_7 незалежно вибраний з -H, $-C_{1-6}$ алкілу; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало і $-NR_{23}R_{24}$;
- 10 R_6 вибирають з $-SO_2$, $-(C=O)-O-C_{1-6}$ алкілу, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкілу, $-(C=O)-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{1-6}$ алкіл- $(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-SO_2-C_{3-5}$ циклоалкілу, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкілу, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений 1-3 замісниками, вибраними з -гало, -OH, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-Het_5$, $-NR_{25}R_{26}$;
 $R_8 \in -NR_{34}-(C=O)-R_{35}$;
кожен із R_{13} , R_{14} , R_{17} , R_{18} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{31} , R_{32} , R_{34} і R_{35} незалежно вибраний з -H, $-C_{1-6}$ алкілу і $-C_{3-6}$ циклоалкілу;
- 15 X_1 вибирають з $-O-C_{1-6}$ алкілу-, $-NR_3-(C=O)-C_{1-6}$ алкілу-, $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}$ алкілу-, $-NR_3-C_{1-6}$ алкілу-, $-C_{1-6}$ алкіл- $-NR_3-C_{1-6}$ алкілу-, $-SO_2-NR_3$ -; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3 $-C_{1-6}$ алкілами;
 X_2 вибирають з $-O-C_{1-6}$ алкілу-, $-S-C_{1-6}$ алкілу-, $-NR_2-C_{1-6}$ алкілу-;
- 20 В вибирають з $-(C=O)-NR_5$ -, $-NR_5-(C=O)-NR_7$ -, $-SO_2-NR_5$ -, $-NR_6$ -, $-NR_5-(C=O)-O$ -, $-CHR_8$ -;
 Ar_6 є 5- або 6-членним ароматичним гетероциклом, який необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S;
 Het_5 являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з O, N і S, де кожен гетероцикл необов'язково і незалежно заміщується від 1 до 3 $-C_{1-6}$ алкілами; кожен вказаний $-C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщується від 1 до 3 -гало;
- 25 кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно вибраний з C і N.
5. Сполука за п. 1, в якій
 $A_1 \in N$, і $A_2 \in C$;
кожен з R_1 , R_2 , R_3 і $R_5 \in -H$;
- 30 R_6 вибирають з $-(C=O)-C_{1-6}$ алкілу, $-(C=O)-C_{3-5}$ циклоалкілу та $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$; де кожен вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково і незалежно заміщений від 1 до 3 $-NR_{25}R_{26}$; кожен R_{25} і R_{26} незалежно вибраний з -H та $-C_{1-6}$ алкілу; кожен R_{31} і $R_{32} \in -H$;
 X_1 вибирають з $-O-C_{1-6}$ алкілу та $-NR_3-C_{1-6}$ алкілу;
 $X_2 \in -NR_2-C_{1-6}$ алкіл-;
- 35 В вибирають з $-(C=O)-NR_5$ - та $-NR_6$ -;
кожен з Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і $Z_5 \in C$.
6. Сполука за п. 1, яка вибрана з переліку, що складається з



5

7. Сполука за п. 1, в якій піразолопіримідинова функціональна група зв'язується з арильною або гетероарильною функціональною групою в положенні Z_1 або Z_2 , відповідно до нумерації, наведеної у Формулі I.

10 8. Сполука за п. 1, в якій R_1 зв'язується з арильною або гетероарильною функціональною групою в положенні Z_3 , Z_4 або Z_5 , відповідно до нумерації, наведеної у Формулі I.

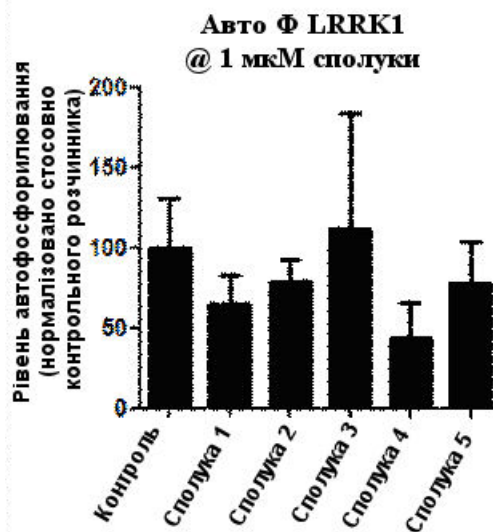
9. Сполука за п. 1 для застосування як ліків для людини або для застосування у ветеринарній медицині.

15 10. Застосування сполуки за п. 1 у виробництві медикаменту для попередження, лікування та/або діагностики неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера.

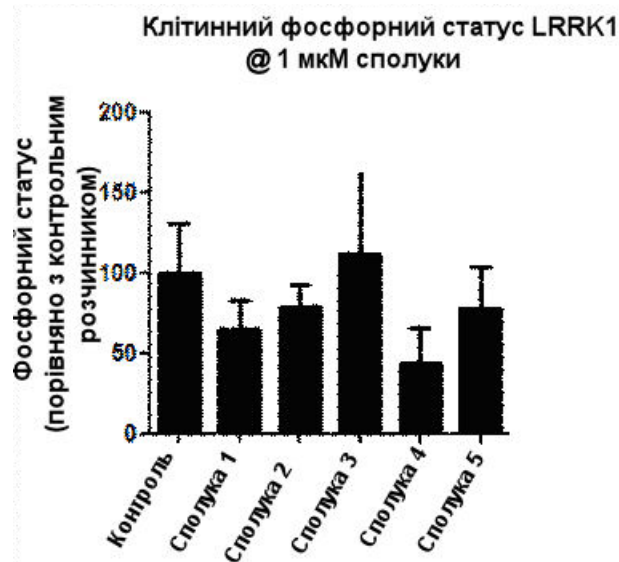
11. Композиція, яка містить сполуку за п. 1.

12. Сполука за п. 1 для застосування з метою інгібування активності кінази; зокрема LRRK2-кінази.

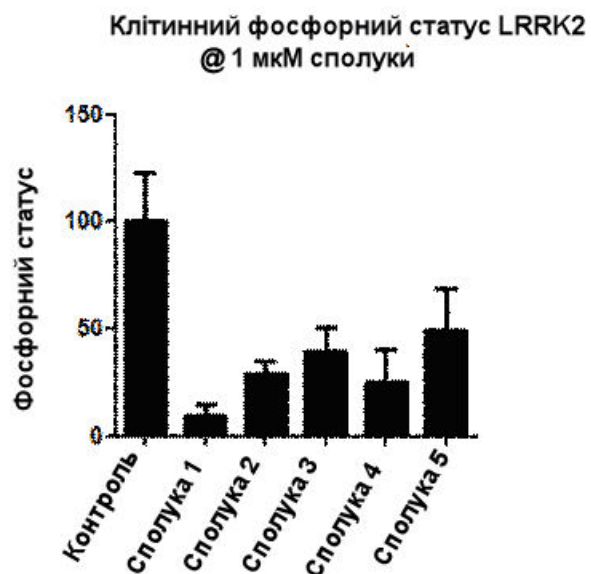
13. Композиція за п. 11 для застосування з метою інгібування активності кінази; зокрема LRRK2-кінази.
14. Сполука за п. 1 для застосування з метою попередження, лікування та/або діагностики неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера.
- 5 15. Композиція за п. 11 для застосування з метою попередження, лікування та/або діагностики неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера.
16. Спосіб для попередження та/або лікування неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера; причому вказаний спосіб включає введення суб'єкту, що цього потребує, сполуки за п. 1.
- 10 17. Спосіб для попередження та/або лікування неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера; причому вказаний спосіб включає введення суб'єкту, що цього потребує, композиції за п. 11.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601