



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108989** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

**C07D 473/34** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61P 29/00**

**A61P 37/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

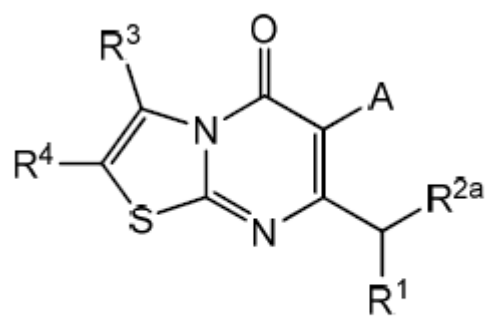
<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 00882</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Лі Юнь-Лун (US), Меткаф Брайан В. (US), Комбс Ендрю П. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>28.06.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.07.2015</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/221,160, 61/259,765</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2008/118454 A2 (AMGEN INC [US]), 02.10.2008 WO 2004/113335 A2 (CHIRON CORP [US]; WANG WEIBO [US]; CONSTANTINE RYAN N [US]; LAGNITON L), 29.12.2004 WO 2006/008523 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BLOCK MICHAEL HOWARD [US]), 26.01.2006 WO 2008/064018 A1 (LILLY CO ELI [US]; WHITE STEPHEN L [US], LILLY CO ELI [US]), 29.05.2008</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>29.06.2009, 10.11.2009</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>27.02.2012, Бюл.№ 4</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.07.2015, Бюл.№ 13</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2010/040150, 28.06.2010</b>		

## (54) ПІРИМІДИНОНИ ЯК ІНГІБІТОРИ РІЗК

### (57) Реферат:

У цьому винаході представлені піримідинони які модулюють активність фосфоінозитид-3-кіназ (РІЗК), і є придатними для лікування захворювань, пов'язаних з активністю РІЗК, включаючи, наприклад, запальні порушення, імунопатологічні порушення, рак і інші розлади.

UA 108989 C2



IId.

Ця заявка заявляє про пріоритет попередньої заявки на патент США №61/221160, поданої 29 червня 2009 року й попередньої заявки на патент США №61/259765, поданої 10 листопада 2009 року, кожна з яких включена в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі.

#### ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

5 У цьому винаході представлені піримідинони, які модулюють активність фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), і є придатними для лікування захворювань, пов'язаних з активністю PI3K, включаючи, наприклад, запальні порушення, імуннопатологічні порушення, рак і інші розлади.

#### РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 Фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) належать до великого сімейства ліпід-сигналізуючих кіназ, які фосфорилують фосфоінозитиди в положенні D3 інозитольного кільця (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K підрозділяються на три класи (клас I, II і III), відповідно до їх структури, регуляції й субстратної специфічності. PI3K класу I, що включає PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  є сімейством кіназ подвійної ліпідної і білкової специфічності, які каталізують фосфорилування фосфатидилінозито-4,5-біфосфата (PIP<sub>2</sub>), підвищуючи фосфатидилінозито-3,4,5-трифосфат (PIP<sub>3</sub>). PIP<sub>3</sub> діє як вторинний месенджер, що контролює ряд клітинних процесів, включаючи ріст, виживання, адгезію й міграцію. Всі чотири ізоформи PI3K класу I існують у вигляді гетеродимерів, що складаються з каталітичної субодиниці (p110) і міцно зв'язаної регуляторної субодиниці, що контролює їхню експресію, активацію й внутрішньоклітинну локалізацію. PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  і PI3K $\delta$  взаємодіють із регуляторною субодиницею, відомою як p85, і активуються факторами росту і цитокінами за тирозинкіназа-залежним механізмом (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), де PI3K $\gamma$  зв'язується із двома регуляторними субодиницями (p101 і p84), і її активація здійснюється за рахунок активації рецепторів, пов'язаних з G-білками (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K $\alpha$  і PI3K $\beta$  є убіквітарно експресованими. Навпроти, PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  експресуються, переважно, у лейкоцитах (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Різний розподіл ізоформ PI3K у тканинах визначає їх різні біологічні функції. Генетична абляція PI3K $\alpha$  або PI3K $\beta$  приводить до ембріональної смертності, вказуючи на те, що PI3K $\alpha$  і PI3K $\beta$  мають найважливіші й ненадлишкові функції щонайменше під час розвитку (Vanhaesebroeck, et al., 2005). Навпроти, миші з недоліком PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  є життєздатними, фертильними і мають нормальну тривалість життя, незважаючи на змінену імунну систему. Дефіцит PI3K $\gamma$  приводить до ослаблення доставки макрофагів і нейтрофілів до центрів запалення, а також погіршенню активації Т-клітин (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). Миші з мутованої PI3K $\delta$  мають специфічні дефекти сигналізації В-клітин, що приводить до погіршення розвитку В-клітин і зниженої реакції антитіл після антигенної стимуляції (Clayton, et al., J. Exp. Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol. Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

35 Фенотипи мишей з мутованими PI3K $\gamma$  і PI3K $\beta$  дозволяють припустити, що ці ферменти можуть відігравати роль у запаленні й інших імуннопатологічних порушеннях, і це підтверджено на доклінічних моделях. Миші з мутантною PI3K $\gamma$  істотно захищені від хвороби в моделях ревматоїдного артриту (RA) і астми на мишах (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur. J. Immunol., 2005, 35(4):1283-91). Крім того, лікування мишей немутантного типу за допомогою селективного інгібітору PI3K $\gamma$  показало зниження гломерулонефриту і збільшення виживаності в моделі MRL-lpr системного вовчакового нефриту (SLE), а також зниження загального запалення і руйнування в моделях RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Аналогічно, PI3K $\delta$ -мутантні миші і миші немутантного типу, що проходили лікування селективним інгібітором PI3K $\delta$ , продемонстрували атенуйоване алергічне запалення дихальних шляхів і гіперсприйнятливості у моделях астми на мишах (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65) і ослаблене захворювання в моделі RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

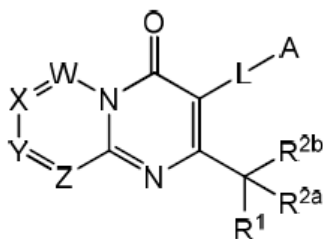
50 Крім потенційної ролі в запальних порушеннях, всі чотири ізоформи PI3K класу I можуть відігравати роль у ракових захворюваннях. Кодована геном p110 $\alpha$  часто мутує у розповсюджених ракових захворюваннях, включаючи рак грудей, простати, ободової кишки і тіла матки (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr. Opin. Oncol. 2006, 18(1):77-82). Вісімдесят відсотків цих мутацій представлено заміною однієї із трьох амінокислот у спіральному або кіназному доменах ферменту й приводять до значно підвищеної регуляції активності кінази, у результаті чого відбувається онкогенна трансформація в клітинній культурі й у моделях на тварин (Kang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006, 103(5):1475-9). Такі мутації не встановлені для інших ізоформ PI3K, хоча є дані, що вони можуть вносити вклад у розвиток і прогресування злоякісних утворень. Стійка сверхекспресія PI3K $\delta$  спостерігається при гострому мієлобластному лейкозі

(Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6), а інгібітори PI3Kδ можуть запобігати росту лейкоцидних клітин (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). Підвищена експресія PI3Kγ спостерігається при хронічному мієлоїдному лейкозі (Hickey, et al., J. Biol. Chem. 2006, 281(5):2441-50). Зміна експресії PI3Kβ, PI3Kγ і PI3Kδ спостерігається також при ракових захворюваннях мозку, ободової кишки і сечового міхура (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Крім того показано, що ці ізоформи є онкогенними в клітинній культурі (Kang, et al., 2006).

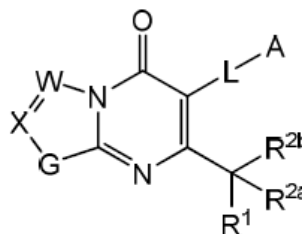
Так, нові або вдосконалені агенти, які інгібують такі кінази, як PI3K, постійно вимагають розробки нових і більше ефективних лікарських засобів, призначених для посилення або зменшення імунних і запальних шляхів (таких як імуносупресорні агенти для трансплантатів органів), а також агенти для запобігання й лікування аутоімунних захворювань (напр., розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, астми, діабету типу I, запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, аутоімунних тироїдних порушень, хвороби Альцгеймера, нефриту), порушень, пов'язаних з гіперактивною запальною реакцією (напр., екземи), алергій, хвороб легень, раку (напр., простати, грудей, лейкозу, множинної мієломи) і деяких імунних реакцій (напр., шкірної висипки або контактної дерматиту або діареї), викликаних іншими терапевтичними засобами. Сполуки, композиції й способи, описані в цьому документі, націлені на задоволення цих потреб і інших кінцевих цілей.

#### СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

У цьому винаході, крім іншого, представлені сполуки формули I або II:



I



II

або їх фармацевтично прийнятні солі, де складові члени є такими, як визначено в цьому документі.

У цьому винаході додатково представлені фармацевтичні композиції, що включають сполуки формули I або II, або її фармацевтично прийнятну сіль і, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій.

У цьому винаході додатково представлені способи модулювання активності однієї або більше кіназ (таких, як PI3K), що включають взаємодію кінази із сполукою формули I або II, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У цьому винаході додатково представлені способи лікування захворювань або порушень, пов'язаних з аномальною експресією кінази або активністю в організмі пацієнта при введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або II, або її фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході додатково представлені способи лікування таких захворювань, як імуннопатологічні захворювання, рак і легеневі порушення в пацієнтів, при введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або II, або її фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході додатково представлена сполука формули I або II, або її фармацевтично прийнятна сіль, для використання в терапії.

У цьому винаході додатково представлене застосування сполуки формули I або II, або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарських засобів для застосування в терапії.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

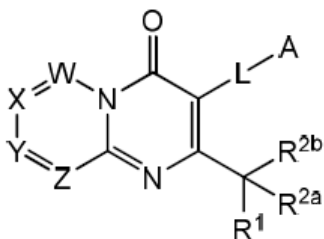
Фігура 1. Рентгенівська кристалічна структура етапу 5 приклада 15.

Фігура 2. Рентгенівські решітка кристалічної структури етапу 5 приклада 15.

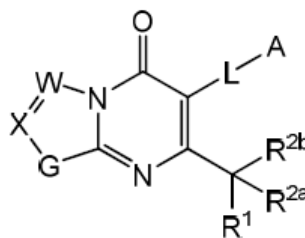
#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС

У цьому винаході, крім іншого, представлені сполуки, які модулюють активність однієї або більше РІЗК, і які є придатними, наприклад, для лікування різних захворювань, таких як захворювання, пов'язані з експресією або активністю однієї або більше РІЗК. Сполуки цього винаходу включають сполуки формули I або II:

5



I



II

або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

А є С<sub>1-10</sub> алкілом, арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний  
10 не обов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу,  
С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу,  
гетероциклоалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  
NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  
NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де С<sub>1-6</sub> алкіл,  
15 С<sub>2-6</sub> алкеніл, С<sub>2-6</sub> алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл не обов'язково  
заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу,  
С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>,  
OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>,  
NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і  
20 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

$$\begin{aligned} & \text{L відсутній або є } (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_m, (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{O}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q, (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{S}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q, (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{S}(\text{O}) \\ & (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q, (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q, (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q, \\ & (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7c}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q, (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q, \\ & (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}\text{C}(\text{=NR}^{7d})\text{NR}^{7c}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q \text{ або } (\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q; \end{aligned}$$

25  $W \in N \text{ або } CR^3;$   
 $X \in N \text{ або } CR^4;$   
 $Y \in N \text{ або } CR^5;$   
 $Z \in N \text{ або } CR^6;$   
 $G \in O, S \text{ або } NR^N.$

30  $R^1 \in OR^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)_2R^A, NR^AR^B, NR^C C(O)NR^AR^B, NR^C C(O)OR^A, NR^C C(=NR^E)NR^AR^B,$   
 $NR^C S(O)_2R^A, NR^C S(O)_2NR^C R^A$ , гетероциклоалкілом або гетероариллом, де гетероциклоалкіл або  
гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-(C_{1-4}$   
алкіл) $_r$ -Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN,  
NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>,  
35  $NR^{c1} C(=NR^E)NR^{c1} R^{d1}, NR^{c1} R^{d1}, NR^{c1} C(O)R^{b1}, NR^{c1} C(O)OR^{a1}, NR^{c1} C(O)NR^{c1} R^{d1}, NR^{c1} S(O)R^{b1},$   
 $NR^{c1} S(O)_2R^{b1}, NR^{c1} S(O)_2NR^{c1} R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1} R^{d1}, S(O)_2R^{b1}$  і  $S(O)_2NR^{c1} R^{d1}$ ;

$R^{2a}$  і  $R^{2b}$  незалежно вибрані з Н, гало, ОН, CN,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$  і  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ .

50 або  $R^{2a}$  і  $R^{2b}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне циклоалкільне кільце або 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,

$$\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}, \text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}, \text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}, \text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}, \text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}, \text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}, \\ \text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}, \text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}, \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}; \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2};$$

$R^3, R^4, R^5$  і  $R^6$  незалежно вибрані з H, гало, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу або гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково замінений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

$R^{7a}$  і  $R^{7b}$  незалежно вибрані з H, гало або  $C_{1-4}$  алкілу;

$R^{7c}$  є H або  $C_{1-4}$  алкілом;

$$R^{7d} \in H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, S(O)_2R^{b5}, C(O)R^{b5}, S(O)_2NR^{c5}R^{d5} \text{ a60 } C(O)NR^{c5}R^{d5}.$$

R<sup>A</sup> є гетероарилом, гетероциклоалкілом, гетероарилалкілом або гетероциклоалкілалкілом, кожний не обов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з –(C<sub>1-4</sub> алкіл), -Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

$R^B$  і  $R^C$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу, й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково замінений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ .

$$R^E \in H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, S(O)_2R^{b5}, C(O)R^{b5}, S(O)_2NR^{c5}, d^{d5}, a^{d6} C(O)NR^{c5} R^{d5}.$$

$R^N \in H$  або  $C_{1-4}$  алкілом;

Су<sup>1</sup> є арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, ариалалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, ариалалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалільну групу або гетероарильну групу, кожна не обов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, гало, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>,

$R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

або  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-

членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало,  $CN$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

$R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало,  $CN$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

або  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало,  $CN$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

$R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  і  $R^{d3}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало,  $CN$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

або  $R^{c3}$  і  $R^{d3}$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу, гало,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $CN$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

$R^e$  і  $R^f$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{b5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ .

$R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  і  $R^{d5}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $OH$ ,  $CN$ , аміно, гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілтію,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ди( $C_{1-6}$  алкіл)аміно,  $C_{1-6}$  галоалкілу й  $C_{1-6}$  галоалкокси;

або  $R^{c5}$  і  $R^{d5}$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $OH$ ,  $CN$ , аміно, гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілтію,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ди( $C_{1-6}$  алкіл)аміно,  $C_{1-6}$  галоалкілу і  $C_{1-6}$  галоалкокси;

$m \in 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$  або  $10$ ;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

$q \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ; і

$r \in 0$  або  $1$ .

У деяких варіантах сполуки цього винаходу мають формулу I.

У деяких варіантах сполуки цього винаходу мають формулу II.

У деяких варіантах  $A \in C_{1-10}$  алкілом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ , де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$

галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

У деяких варіантах А є арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де С<sub>1-6</sub> алкіл, С<sub>2-6</sub> алкеніл, С<sub>2-6</sub> алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

У деяких варіантах А є арилом або гетероарилом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де С<sub>1-6</sub> алкіл, С<sub>2-6</sub> алкеніл, С<sub>2-6</sub> алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

У деяких варіантах L відсутній.

У деяких варіантах L є (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>, (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>O(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>S(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>S(O) (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>7c</sup>(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>7c</sup>C(O)NR<sup>7c</sup>(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>7c</sup>C(=NR<sup>7d</sup>)NR<sup>7c</sup>(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub> або (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>7c</sup>S(O)<sub>2</sub>(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>q</sub>.

У деяких варіантах L є (CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>.

У деяких варіантах W є N.

У деяких варіантах W є CR<sup>3</sup>.

У деяких варіантах X є N.

У деяких варіантах X є CR<sup>4</sup>.

У деяких варіантах Y є N.

У деяких варіантах Y є CR<sup>5</sup>.

У деяких варіантах Z є N.

У деяких варіантах Z є CR<sup>6</sup>.

У деяких варіантах не більше 2 з W, X, Y або Z є N.

У деяких варіантах не більше 3 з W, X, Y або Z є N.

У деяких варіантах один з W і X є N.

У деяких варіантах G є O.

У деяких варіантах G є S.

У деяких варіантах G є NR<sup>N</sup>.

У деяких варіантах R<sup>1</sup> є гетероарилом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з -(С<sub>1-4</sub> алкіл)-Cu<sup>1</sup>, гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

У деяких варіантах R<sup>1</sup> є NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>.

У деяких варіантах R<sup>2a</sup> і R<sup>2b</sup> незалежно вибрані з Н і С<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>.

У деяких варіантах щонайменше один з R<sup>2a</sup> і R<sup>2b</sup> не є Н.



У деяких варіантах  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  незалежно вибрані з H або  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

У деяких варіантах  $R^3$  є  $C_{1-6}$  алкілом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

У деяких варіантах кожний з  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є H.

У деяких варіантах кожний з  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  і  $R^{7d}$  є H.

У деяких варіантах  $R^A$  є гетероариллом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

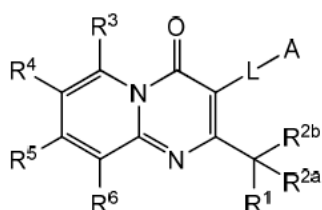
У деяких варіантах  $R^B$  і  $R^C$  незалежно вибрані з H і  $C_{1-6}$  алкілу.

У деяких варіантах A не є фенілом, заміщеним в 4-положенні галогеном.

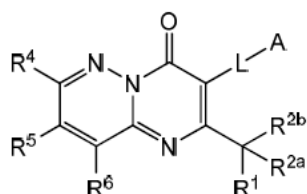
У деяких варіантах  $r \in 0$ .

У деяких варіантах  $r \in 1$ .

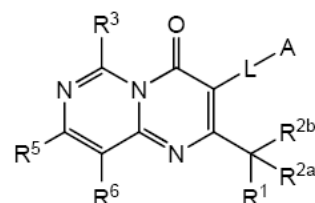
У деяких варіантах сполуки цього винаходу мають формули Ia, Ib, Ic, Id, Ie, IIa, IIb або IIc:



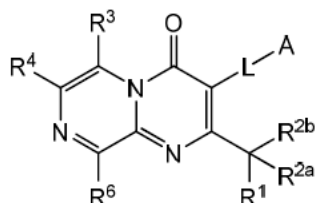
Ia



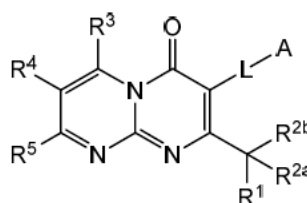
Ib



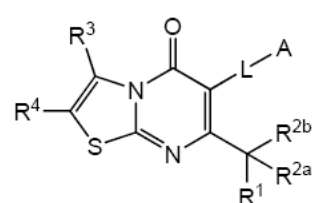
Ic



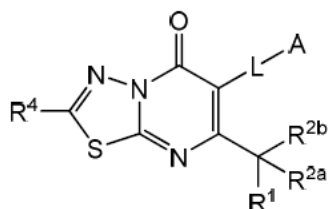
Id



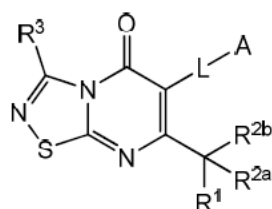
Ie



IIa

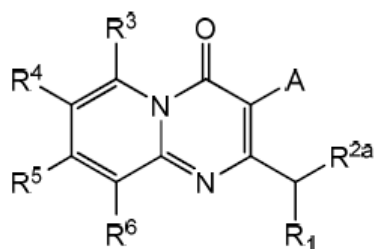


IIb

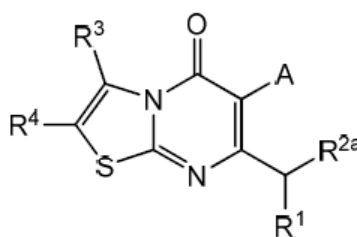


IIc.

У деяких варіантах сполуки цього винаходу мають формулу If або IId.



If



IId.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId:

A є арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанилу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, де C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанилу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

R<sup>1</sup> є OR<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, NR<sup>C</sup>C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, NR<sup>C</sup>C(O)OR<sup>A</sup>, NR<sup>C</sup>C(=NR<sup>E</sup>)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, NR<sup>C</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, NR<sup>C</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>C</sup>R<sup>A</sup>, гетероциклоалкілом або гетероарилом, де гетероциклоалкіл або гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з -(C<sub>1-4</sub> алкіл)<sub>r</sub>-Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанилу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

R<sup>2a</sup> є H, гало, OH, CN, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> галоалкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>2-6</sub> алкінілом, арилом, циклоалкілом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, арилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом або гетероциклоалкілалкілом, де C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>1-6</sub> галоалкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанилу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> незалежно вибрані з H, гало, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, гало, CN, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

R<sup>A</sup> є гетероарилом, гетероциклоалкілом, гетероарилалкілом або гетероциклоалкілалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з -(C<sub>1-4</sub> алкіл)<sub>r</sub>-Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанилу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

R<sup>B</sup> і R<sup>C</sup> незалежно вибрані з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й

гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $R^E \in H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, S(O)_2R^{b5}, C(O)R^{b5}, S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  або  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ;

Су<sup>1</sup> є арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, С<sub>1-6</sub> алкілу, С<sub>2-6</sub> алкенілу, С<sub>2-6</sub> алкінілу, С<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, гало, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>.

$R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

або R<sup>c1</sup> і R<sup>d1</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалільну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, гало, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>.

$R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ .

або  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

$R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  і  $R^{d3}$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$

галоалкілу, гало,  $CN$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

або  $R^{c3}$  і  $R^{d3}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-

членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу, гало,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $CN$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

$R^e$  і  $R^f$  незалежно вибрані з H,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{b5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ;

$R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  і  $R^{d5}$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH,  $CN$ , аміно, гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкоксі,  $C_{1-6}$  алкілтію,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ди( $C_{1-6}$  алкілу)аміно,  $C_{1-6}$  галоалкілу й  $C_{1-6}$  галоалкоксі;

або  $R^{c5}$  і  $R^{d5}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH,  $CN$ , аміно, гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкоксі,  $C_{1-6}$  алкілтію,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ди( $C_{1-6}$  алкіл)аміно,  $C_{1-6}$  галоалкілу і  $C_{1-6}$  галоалкоксі; і

$g \in 0$  або 1.

У деяких варіантах сполук формул I і Ia-Ig, якщо A є 3-фторфенілом;  $R^{2a}$  є H;  $R^3$  є метилом; і  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є H; то  $R^1$  не є 4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-ілом.

У деяких варіантах сполук формул I і Ia-Ig, якщо A є 1,3-діоксолан-2-ілом;  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^6$  є H; то  $R^1$  не є 1-(трет-бутоксікарбоніл)піперидин-4-ілом.

У деяких варіантах сполук формул I і Ia-Ig,  $R^1$  не є заміщеною або незаміщеною піразоло[3,4-d]піримідин-1-іловою групою.

У деяких варіантах сполук формул I і Ia-Ig,  $R^1$  не є заміщеною або незаміщеною піперидиніловою групою.

У деяких варіантах сполука має формулу Ia.

У деяких варіантах сполука має формулу Ib.

У деяких варіантах сполука має формулу Ic.

У деяких варіантах сполука має формулу Id.

У деяких варіантах сполука має формулу Ie.

У деяких варіантах сполука має формулу If.

У деяких варіантах сполука має формулу IIa.

У деяких варіантах сполука має формулу IIb.

У деяких варіантах сполука має формулу IIc.

У деяких варіантах сполука має формулу IId.

У деяких варіантах сполуки формул I, Ia-Ig, II і IIa-IId, A є циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ig, II і IIa-IId, A є арилом або гетероарилом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково



NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, де C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId, А є піразоліном, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу або  $C_{1-6}$  галоалкілу.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId, R<sup>1</sup> є гетероарилом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з -(C<sub>1-4</sub> алкіл)-C<sup>u</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId, R<sup>1</sup> є біциклічним гетероарилом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з -(C<sub>1-4</sub> алкіл)-Су<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II i IIa-IId, R<sup>1</sup> є пуринілом, необов'язково заміщеним -(C<sub>1-4</sub> алкіл)<sub>r</sub>-Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>2-6</sub> алкінілом, C<sub>1-6</sub> галоалкілом, галосульфанилом, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> або S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId,  $R^1 \in OR^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)_2R^A, NR^A R^B, NR^C C(O)NR^A R^B, NR^C C(O)OR^A, NR^C C(=NR^E)NR^A R^B, NR^C S(O)_2R^A$  або  $NR^C S(O)_2NR^C R^A$ .

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId,  $R^1 \in NR^A R^B$ .

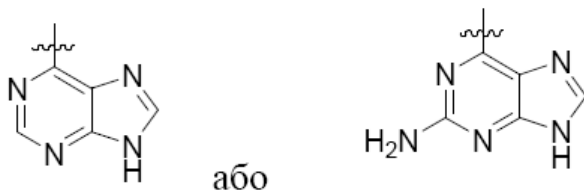
У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId, R<sup>A</sup> є гетероарилом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з -(C<sub>1-4</sub> алкіл)<sub>r</sub>-Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId, R<sup>A</sup> є біциклічним гетероарилом, необ'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з -(C<sub>1-4</sub> алкіл), -Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

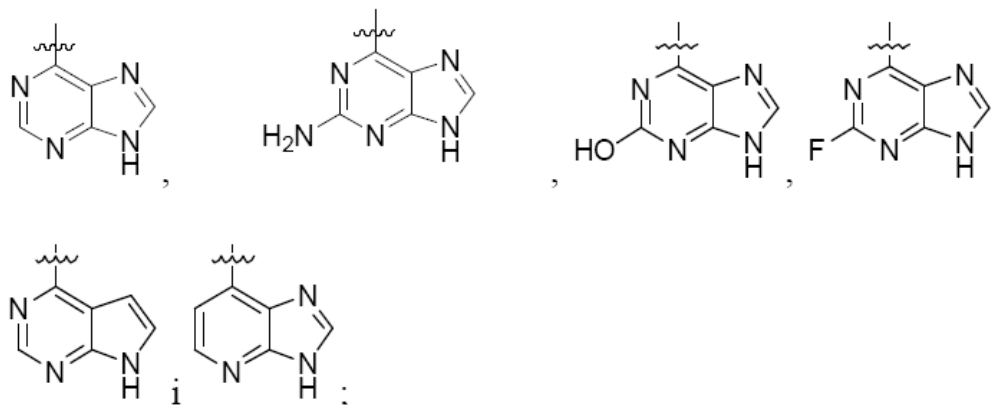
У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId, R<sup>A</sup> є пуринілом, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з -(C<sub>1-4</sub> алкіл)-Cu<sup>1</sup>, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, галосульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-If, II і IIa-IId, R<sup>A</sup> є пуринілом, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IId, R<sup>A</sup> є:



У деяких варіантах  $R^A$  вибраний з:



5

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^A$  є біциклічним гетероариллом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $-(C_{1-4} \text{ алкіл})_r-Su^1$ , гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанилу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  і  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ .

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^B$  і  $R^C$  незалежно вибрані з H і  $C_{1-6}$  алкілу.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId, кожний з  $R^B$  і  $R^C$  є H.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^{2a}$  є H, гало, OH, CN,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом або  $C_{2-6}$  алкінілом, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанилу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^{2a}$  є гало, OH, CN,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом або  $C_{2-6}$  алкінілом, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, галосульфанилу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^{2a}$  є H, гало, OH, CN,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом або  $C_{2-6}$  алкінілом.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^{2a}$  є  $C_{1-6}$  алкілом.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^{2a}$  є метилом або етилом.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ih, II і IIa-IId,  $R^3$  є гало, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом, арилом, циклоалкілом, гетероариллом, гетероциклоалкілом, арилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом і гетероциклоалкілалкілом, де  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$

галоалкілу, гало, CN, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>3</sup> є H, гало, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup> або C<sub>1-6</sub> алкілом, де C<sub>1-6</sub> алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало, CN, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>3</sup> є H або C<sub>1-6</sub> алкілом.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>3</sup> є C<sub>1-6</sub> алкілом.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>3</sup> є метилом.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> незалежно вибрані з H, гало, C<sub>1-6</sub> алкілу або C<sub>1-6</sub> галоалкілу.

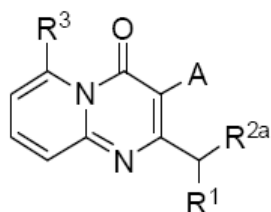
У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, кожний з R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> є H.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>4</sup> є H.

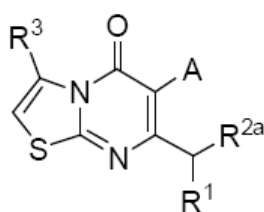
У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>5</sup> є H.

У деяких варіантах сполук формул I, Ia-Ic, II і IIa-IIc, R<sup>6</sup> є H.

У деяких варіантах сполука цього винаходу мають формулу Ig або IIe:



Ig



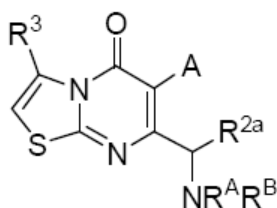
IIe.

У деяких варіантах сполук формул Ig і IIe, R<sup>1</sup> відповідає кожному з раніше перерахованих варіантів для R<sup>1</sup>.

У деяких варіантах сполука цього винаходу мають формулу Ih або IIff:



Ih

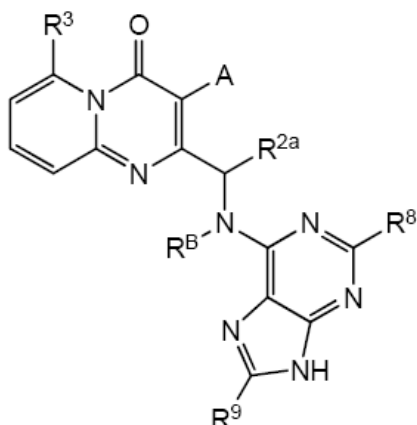


IIff.

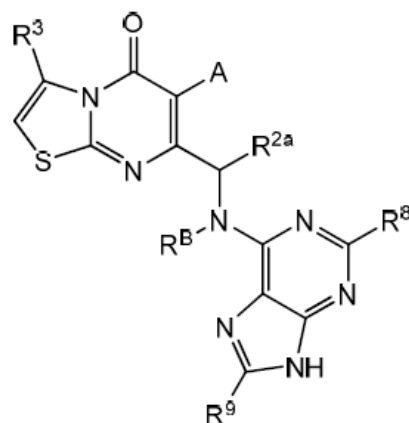
У деяких варіантах сполук формул Ig і IIe, R<sup>A</sup> відповідає кожному з раніше перерахованих варіантів для R<sup>A</sup>.

У деяких варіантах сполука цього винаходу мають формулу IIi або IIgg:





IIi



IIg.

де  $R^8$  і  $R^9$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, гало, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

У деяких варіантах  $R^8$  і  $R^9$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$  і  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

У деяких варіантах  $R^8$  і  $R^9$  незалежно вибрані з H і  $C_{1-6}$  алкілу.

У деяких варіантах сполук формул Ig-Ii і Ile-IIg, A відповідає кожному з раніше перерахованих варіантів для A.

У деяких варіантах сполук формул Ig-Ii і Ile-IIg,  $R^3$  відповідає кожному з раніше перерахованих варіантів для  $R^3$ .

У деяких варіантах сполук формул Ig-Ii і Ile-IIg,  $R^{2a}$  відповідає кожному з раніше перерахованих варіантів для  $R^{2a}$ .

У деяких варіантах сполук формул Ig-Ii і Ile-IIg,  $R^B$  відповідає кожному з раніше перерахованих варіантів для  $R^B$ .

У деяких варіантах сполук формули If або IId:

A є арилом або гетероарилом, кожний необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, CN і  $OR^a$ ;

$R^1$  є  $NR^A R^B$  або гетероарилом; де гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, CN і  $OR^{a1}$ ;

$R^{2a}$  є  $C_{1-6}$  алкілом;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  незалежно вибрані з H, гало, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$  і  $C_{1-6}$  алкіли; де  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало;

$R^A$  є гетероарилом, що необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу, CN,  $OR^{a1}$  і  $NR^{c1}R^{d1}$ ;

$R^B$  є H;

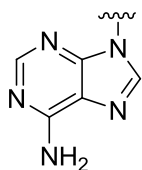
кожний  $R^a$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало; і

кожний  $R^{a3}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало.

У деяких варіантах сполук формули If або IId:

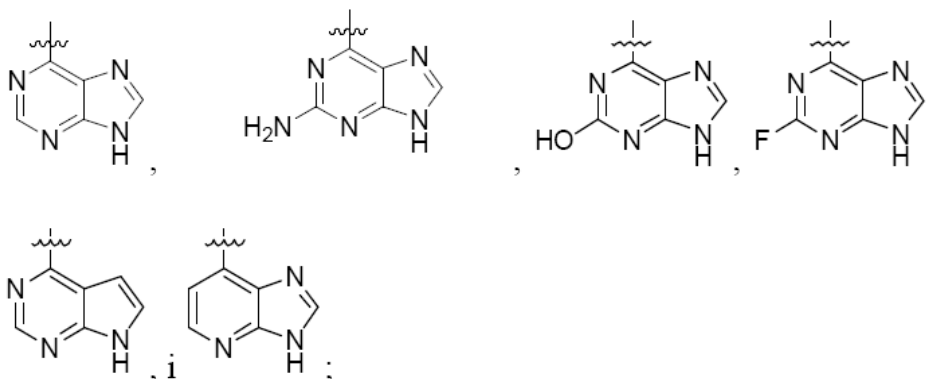
A є фенілом, 5-членним гетероарилом або 6-членним гетероарилом, кожний необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гало,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу, CN і  $OR^a$ ;



$R^1$  є  $NR^A R^B$  або  $NH_2$  ;

$R^{2a}$  є  $C_{1-6}$  алкілом;  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  незалежно вибрані з H, гало, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$  і  $C_{1-6}$  алкіли; де  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало;  
 $R^A$  вибраний з:

5



$R^B \in H$ ;

кожний  $R^a$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу; і  
кожний  $R^{a3}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу, де  $C_{1-6}$  алкіл є необов'язково заміщеним 1,  
2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з гало.

10

Далі варто розуміти, що певні особливості цього винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів, також можуть бути представлені у вигляді комбінації в складі одного варіанта. І навпаки, різні особливості цього винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта, можуть бути представлені окремо або в будь-який підходящій  
15 підкомбінації.

15

У різних місцях опису цього винаходу описані зв'язувальні замісники. Передбачається, що кожний зв'язувальний замісник включає пряму й зворотну форми зв'язувального замісника. Наприклад,  $-NR(CR'R'')_n-$  включає  $NR(CR'R'')_n-$  і  $-(CR'R'')_nNR-$ . Якщо в структурі очевидно повинна бути зв'язувальна група, то під зв'язувальною групою маються на увазі змінні Маркуша, перераховані для цієї групи. Наприклад, якщо в структурі повинна бути зв'язувальна група, і у визначення групи Маркуша для цієї змінної входять «алкіл» або «арил», те варто розуміти, що «алкіл» або «арил» представляє зв'язувальну алкіленову групу або ариленову групу, відповідно.

20

Термін «n-членний», де n є цілим числом, звичайно описує кількість атомів, що утворюють кільце, у групі, де кількість атомів, що утворюють кільце, дорівнює n. Наприклад, піперидиніл являє приклад 6-членного гетероциклічного кільця, піразоліл являє приклад 5-членного гетероарильного кільця, піридил являє приклад 6-членного гетероарильного кільця, і 1,2,3,4-тетрагідронафталин являє приклад 10-членної циклоалькільної групи.

25

Використовуваний у цьому документі термін «алкіл» означає насичену вуглеводневу групу прямої або розгалуженої будови. Приклади алькільних груп включають метил (Me), етил (Et), пропіл (напр., н-пропіл і ізопропіл), бутіл (напр., н-бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл), пентил (напр., н-пентил, ізопентил, втор-пентил, неопентил) і т.п. Алькільна група може містити від 1 до близько 20, від 2 до близько 20, від 1 до близько 10, від 1 до близько 8, від 1 до близько 6, від 1 до близько 4 або від 1 до близько 3 вуглецевих атомів.

30

Використовуваний у цьому документі термін «алкеніл» відноситься до алькільної групи, що має одну або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкенілових груп включають етеніл, пропеніл, циклогексеніл і т.п.

35

Використовуваний у цьому документі термін «алкініл» відноситься до алькільної групи, що має одну або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкінілових груп включають етиніл, пропініл і т.п.

40

Використовуваний у цьому документі термін «галоалкіл» відноситься до алькільної групи, що має один або більше галогенових замісників. Приклади галоалькільних груп включають  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  і т.п.

Використовуваний у цьому документі термін «галосульфаніл» відноситься до сірчаної групи, що має один або більше галогенних замісників. Приклади галосульфанілових груп включають

45

пентагалосульфанілову групу, таку як SF<sub>5</sub>.

Використовуваний у цьому документі термін «арил» відноситься до моноциклічних або поліциклічних (напр., що має 2, 3 або 4 конденсовані кільця) ароматичних вуглеводнів, таких як, наприклад, феніл, нафтіл, антраценіл, фенантреніл, інданіл, інденіл і т.п. У деяких варіантах арильні групи мають від 6 до близько 20 атомів вуглецю.

Використовуваний у цьому документі термін «циклоалкіл» відноситься до неароматичних циклічних вуглеводнів, включаючи циклічні алькільні, алкенілові й алкінілові групи. Циклоалькільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (напр., що мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця) групи й спіроцикли. Утворююче кільце вуглецеві атоми циклоалькільної групи можуть необов'язково бути заміщені на оксо або сульфіді. Циклоалькільні групи також включають циклоалкідени. Приклади циклоалькільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантіл і т.п. Також у визначення циклоалькільних включені групи, що мають одне або більше конденсованих ароматичних кілець (тобто, що мають загальний зв'язок) із циклоалькільним кільцем, наприклад, бензо або тіснелові похідні циклопентану, циклопентену, циклогексану й т.п. Циклоалькільна група, що містить конденсоване ароматичне кільце, може приєднуватися через будь-який кільцевий атом, включаючи кільцевий атом конденсованого ароматичного кільця.

Використовуваний у цьому документі термін «гетероарил» відноситься до ароматичного гетероциклу, що має в кільці, щонайменше, один гетероатом, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи включають моноциклічні й поліциклічні (напр., що мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця) системи. Приклади гетероарильних груп включають, не обмежуючись, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тріазиніл, фуріл, хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, тріазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл і т.п. Приклади біциклічних гетероарильних груп включають, не обмежуючись, пуриніл, індоліл і т.п. У деяких варіантах будь-який кільцевий N у гетероарильної групи може бути заміщений на оксо. У деяких варіантах гетероарильна група має від 1 до близько 20 атомів вуглецю, а в інших варіантах від близько 3 до близько 20 вуглецевих атомів. У деяких варіантах гетероарильна група містить від 3 до близько 14, від 4 до близько 14, від 9 до близько 10, від 5 до близько 6 кільцевих атомів. У деяких варіантах гетероарильна група має від 1 до близько 4, від 1 до близько 3 або від 1 до 2 гетероатомів.

Використовуваний у цьому документі термін «гетероциклоалкіл» відноситься до неароматичних гетероциклів, що має один або більше кільцевих гетероатомів, таких як атом O, N або S. Гетероциклоалькільні групи включають моноциклічні і поліциклічні (напр., що мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця) системи, а також спіроцикли. Приклади «гетероциклоалькільних» груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дігідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл і т.п. Утворююче кільце вуглецеві атоми і гетероатоми гетероциклоалькільної групи можуть необов'язково бути заміщені на оксо або сульфіді. Також у визначення гетероциклоалькільних включені групи, що мають одне або більше конденсованих ароматичних кілець (тобто, що мають загальний зв'язок) з неароматичним гетероциклічним кільцем, наприклад, фталімідил, нафталінідил і бензопохідними гетероциклів. Гетероциклоалькільні групи можуть приєднуватися через кільцеві атоми вуглецю або кільцеві гетероатоми. Гетероциклоалькільна група, що містить конденсоване ароматичне кільце, може приєднуватися через будь-який кільцевий атом, включаючи кільцевий атом конденсованого ароматичного кільця. У деяких варіантах гетероциклоалькільна група має від 1 до близько 20 атомів вуглецю, а в інших варіантах від близько 3 до близько 20 вуглецевих атомів. У деяких варіантах гетероциклоалькільна група містить від 3 до близько 14, від 4 до близько 14, від 3 до близько 7 або від 5 до 6 кільцевих атомів. У деяких варіантах гетероциклоалькільна група має від 1 до близько 4, від 1 до близько 3 або від 1 до 2 гетероатомів. У деяких варіантах гетероциклоалькільна група містить від 0 до 3 подвійних або потрійних зв'язків. У деяких варіантах гетероциклоалькільна група містить від 0 до 2 подвійних або потрійних зв'язків.

Термін «галo» або «галоген», використовуваний у цьому документі, включає фторо, хлоро, бромо і йодо.

Використовуваний у цьому документі термін «арилалкіл» відноситься до алкілу, заміщеному арилом, а «циклоалкілалкіл» відноситься до алкілу, заміщеному циклоалкілом. Прикладом арилалькільної групи є бензил.

Використовуваний у даному документі термін «гетероарилалкіл» відноситься до алкілу,

заміщеному гетероарилу, а «гетероциклоалкілалкіл» відноситься до алкілу, заміщеному гетероциклоалкілом.

Використовуваний у цьому документі термін «аміно» відноситься до  $\text{NH}_2$ .

Використовуваний у цьому документі термін «алкокси» відноситься до -О-альکیلної групи.

5 Приклади алкокси-груп включають метоксі, етоксі, пропоксі (напр., н-пропоксі й ізопропоксі), трет-бутоксі й т.п.

Використовуваний у цьому документі термін «галоалкокси» відноситься до -О-(галоалکیلної) групи.

Використовуваний у цьому документі термін «алкілтіо» відноситься до -S-альکیلної групи.

10 Приклади алкілтіо-груп включають метилтіо, етилтіо, пропілтіо (напр., н-пропілтіо і ізопропілтіо) і т.п.

Використовуваний у даному документі термін «алкіламіно» відноситься до -NH-альکیلної групи. Приклади алкіламіно-груп включають метиламіно, етиламіно, пропіламіно (напр., н-пропіламіно й ізопропіламіно) і т.п.

15 Використовуваний у даному документі термін «ді(алкіл)аміно» відноситься до групи –  $\text{N(алкіл)}_2$ . Приклади ді(алкіл)аміно-груп включають диметиламіно, диетиламіно, діпропіламіно (напр., ді(н-пропіл)аміно й ді(ізопропіл)аміно) і т.п.

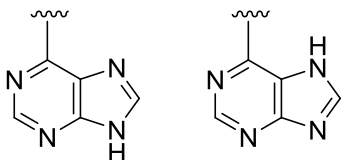
20 Далі варто розуміти, що певні особливості цього винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів, також можуть бути представлені у вигляді комбінації в складі одного варіанта. І навпаки, різні особливості цього винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта, можуть бути представлені окремо або в будь-який підходящій підкомбінації.

30 Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути асиметричними (напр., що мають один або більше стереоцентрів). Маються на увазі всі стереоізомери, такі як енантіомери і діастереомери, якщо не зазначене інше. Сполука цього винаходу, що містять асиметрично заміщені вуглецеві атоми, можуть бути виділені у вигляді оптично активних або рацемічних форм. У даній галузі відомі способи отримання оптично активних форм із оптично неактивних вихідних матеріалів, наприклад, поділ рацемічних сумішей або стереоселективний синтез. Багато геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{N}$  і т.п. також можуть бути присутнім у сполуках, описуваних у цьому документі, і всі стійкі ізомери таких сполук маються на увазі в цьому винаході. Описані цис- і транс- геометричні ізомери сполук цього винаходу, і вони можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або як окремі ізомерні форми.

35 Поділ рацемічних сумішей сполук може бути виконано одним із численних способів, відомих у даній галузі. Приклади таких способів включають фракційну перекристалізацію з використанням хіральної поділяючої кислоти, що є оптично активної, солеутворюючої органічною кислотою. Придатними поділяючими агентами для методів фракційної перекристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дібензоілвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфонових кислот, таких як  $\beta$ -камфорсульфорова кислота. Інші поділяючі агенти, придатні для методів фракційної кристалізації, включають стереоізомерно чисті форми  $\alpha$ -метилбензиламіну (напр., S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцин, норфедрин, ефедрин, N-метиленфедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан і т.п.

45 Поділ рацемічних сумішей може бути виконане також елююванням оптично активним розділовим агентом (напр., дінітробензоілфенілгліцином) на колонці з наповнювачем. Підходящу композицію елююючих розчинників може визначити фахівець у даній галузі.

50 Сполуки цього винаходу включають також таутомерні форми. Таутомерні форми утворюються, коли одинарний зв'язок міняється місцем із сусіднім подвійним зв'язком, разом із супутньою міграцією протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які є ізомерними станами протонування, що мають однакову емпіричну формулу й загальний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кетон-енольні пари, амід-імідні кислотні пари, лактам-лактимні пари, енамін-імінні пари і кільцеві форми, де протон може займати два або більше положення в гетероциклічній системі, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H- 1,2,4-тріазол, 1H- і 2H-ізоіндол, і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть перебувати в рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі за допомогою відповідного заміщення. Наприклад, пурин включає 9H і 7H таутомерні форми:



Сполуки цього винаходу можуть включати обидві 9H і 7H таутомерні форми.

Сполуки цього винаходу можуть також включати всі ізотопи атомів, що перебувають у проміжних продуктах або кінцевих продуктах. Ізотопи включають ті атоми, які мають такий же атомний номер, але інше масове число. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Термін «сполука», використовуваний у даному документі, включає всі стереоізмери, геометричні ізомери, таутомери й ізотопи зображених структур. У цьому документі передбачається, що сполуки, зазначені за назвою або структурою як одна конкретна таутомерна форма, включають інші таутомерні форми, якщо не зазначене інше.

Всі сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, можуть бути отримані разом з іншими речовинами, такими як вода або розчинники (напр., гідрати й сольвати) або можуть бути виділені.

У деяких варіантах сполуки цього винаходу або їхньої солі є, в основному, виділеними. Термін «в основному, виділені» означає, що сполука є, щонайменше, частково або по більшій частині відділеним від навколишнього середовища, у якій воно було утворено або виявлене. Частковий поділ може включати, наприклад, композиції, що містять, щонайменше, близько 50%, щонайменше, близько 60%, щонайменше, близько 70%, щонайменше, близько 80%, щонайменше, близько 90%, щонайменше, близько 95%, щонайменше, близько 97% або, щонайменше, близько 99% по вазі сполуки цього винаходу або її солі. Способи виділення сполук і їхніх солей є стандартними в даній галузі.

Вираз «фармацевтично прийнятний», використовуваний в цьому документі, відноситься до таких сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які є, за результатами ретельної медичної клінічної оцінки, придатними для використання в контакт з тканинами організму людини й тварин, без надлишкової токсичності, подразнення, алергійних реакцій або інших проблем або ускладнень, відповідно до відношення прийнятної користі й ризику.

Вираз «температура навколишнього середовища» і «кімнатна температура», використовувані в цьому документі, є зрозумілими в даній галузі й позначають, в основному, температуру, напр., температуру реакції, що приблизно дорівнює температурі в кімнаті, у якій виконується реакція, наприклад, температуру від близько 20 °C до близько 30 °C.

У цей винахід включені також фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у цьому документі. Використовуваний у цьому документі термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до похідних описаних сполук, де вихідна сполука модифікована перетворенням існуючої кислотної або основної групи в її сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, не обмежуючись, солі мінеральних або органічних кислот і основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і т.п. Фармацевтично прийнятні солі цього винаходу включають традиційні нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі цього винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, що містить основну або кислотну групу, звичайними хімічними способами. Звичайно такі солі можуть бути отримані при взаємодії вільної кислотної або основної форми цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в суміші їх обох; як правило, кращими є такі неводні середовища як ефір, етилацетат, спирти (напр., метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (ACN). Списки придатних солей представлені в публікаціях Фармацевтичної науки, Remington, 17 видання, Mack Publishing Company, Easton, Пенсільванія, 1985, с. 1418 і в Журналі фармацевтичних наук, 66, 2 (1977), кожна з яких включена в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі.

#### Синтез

Сполуки цього винаходу, включаючи їхні солі, можуть бути отримані по відомих способах синтезу й можуть бути синтезовані одним із численних можливих шляхів синтезу.

Реакції одержання сполук цього винаходу можуть бути виконані в підходящих розчинниках, які легко може підібрати фахівець в області органічного синтезу. Підходящими розчинниками можуть бути розчинники, по більшій частині не реагуючі з вихідними матеріалами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах виконання реакції, напр., температурах, які можуть змінюватися від температури замерзання розчинника до температури

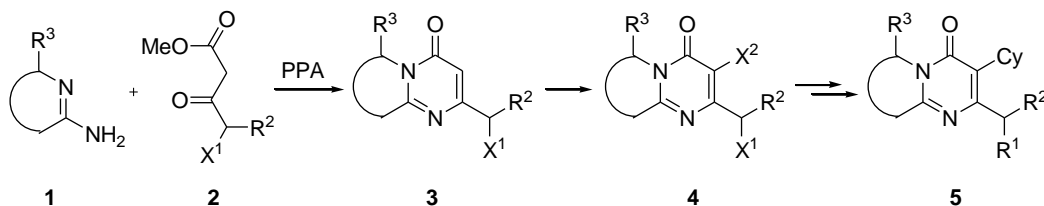
кипіння розчинника. Дану реакцію можна виконати в одному розчиннику або в суміші, що містить більше одного розчинника. Залежно від конкретного етапу реакції придатні розчинники для конкретного етапу реакції можуть бути підібрані фахівцем у даній галузі.

Одержання сполук цього винаходу може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту й зняття захисту, а також вибір підходящих захисних груп, можуть бути легко встановлені фахівцем у даній галузі. Хімія захисних груп описана, наприклад, у публікації T. W. Greene і P. G. M. Wuts, Захисні групи в органічному синтезі, 3 видання, Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк (1999), що включена в справжню заявку шляхом посилання в повному обсязі.

Реакції можуть контролюватися відповідно до будь-якого придатного способу, відомим у даній галузі. Наприклад, утворення продукту можна контролювати спектроскопічними способами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (напр.,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (напр., УФ-видима), мас-спектрометрії або хроматографічними методами, такими як вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТШХ).

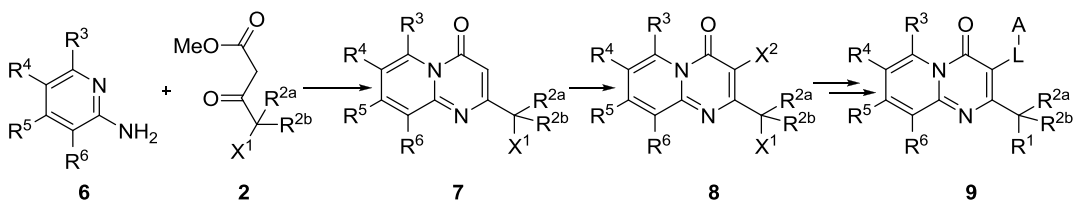
Приклади способів синтезу для отримання сполук цього винаходу представлені нижче на схемах. Наприклад, сполуки цього винаходу можуть бути отримані за загальним способом синтезу, представленим на схемі 1. Гетероарильні сполуки формули 1 можуть реагувати з оксопентаноатами 2 у присутності поліфосфорної кислоти (ПФК) для отримання сполук формули 3 за реакцією циклоконденсації. Ці сполуки можуть піддаватися реакції галогенування у відповідних умовах для отримання галогенованих сполук 4. Сполуки формули 4 можуть бути перетворені в сполуки формули 5 за будь-яким варіантом послідовності етапів.  $X^1$  може бути заміщений азидом, аміном або гетероциклічною групою по механізму заміщення  $S_N2$  і, в остаточному підсумку, перетворений у групу  $R^1$ .  $X^2$  може бути перетворений у бажану циклічну групу (Cy) по одній зі стандартних реакцій крос-сполук, відомих фахівцеві в даній галузі, наприклад, з використанням похідних боронової кислоти бажаної циклічної групи.

Схема 1



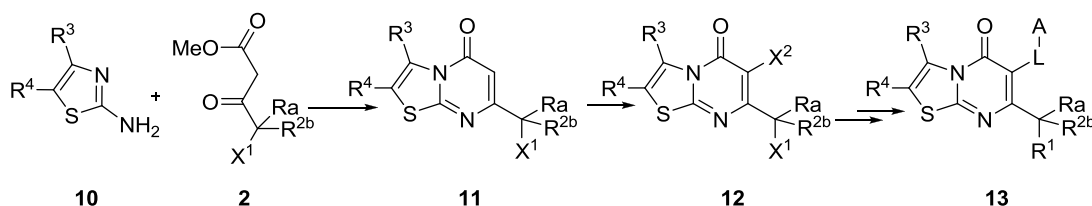
Як показано на схемі 2, піридо[1, 2-а]піримідин-4-они цього винаходу можуть бути отримані за реакцією циклоконденсації амінопіримідинів 6 зі складним  $\beta$ -кетоефіром 2. Галогенування отриманих піридопіримідинонів 7 у відповідних умовах (таких як NBS або бром) дає сполуку формули 8. Останні можуть бути перетворені в сполуку формули 9 за допомогою  $S_{N2}$ -заміщення  $X^1$  гетероциклом  $R^1$  з наступною реакцією сполуки  $X^2$  із групою L-A (такий як сполука Негіши органоцинкового реагенту; сполука Сузуки або Стиле арилборонової кислоти або арилстанату, відповідно). Як альтернатива,  $X^1$  може бути заміщений аміном або азидом, що може бути відновлений до аміну. Потім амін може вступати в реакцію сполуки із групою  $R^1$  з одержанням сполук формули 9.

Схема 2



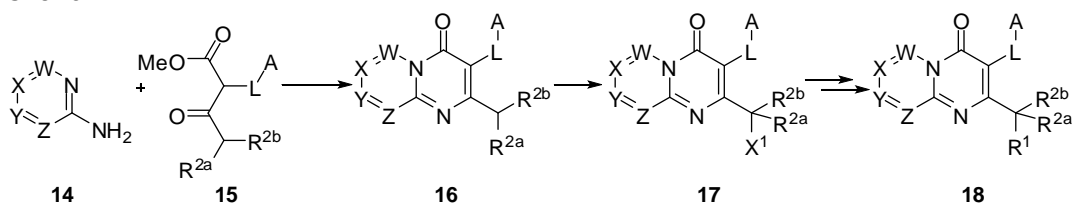
Тріазоло[3, 2-а]піримідин-5-они цього винаходу можуть бути отримані у відповідності зі схемою 3. 2-Амінотіазол 10 конденсується зі складним  $\beta$ -кетоефіром 2 з одержанням тіазолопіримідинону 11. Сполуки формули 11 можуть бути перетворені в сполуки формули 13 за будь-яким з варіантів послідовності етапів, описаних вище.

Схема 3



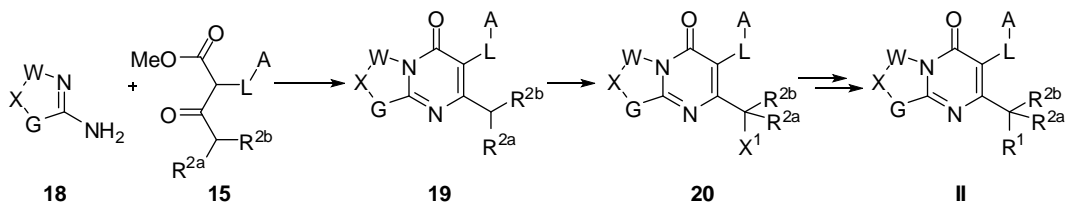
Як альтернатива, сполуки цього винаходу можуть бути синтезовані за реакцією аміногетероциклів 14 з  $\alpha$ -заміщеним складним  $\beta$ -кетоефіром 15, представленим на схемі 4. Похідні циклоконденсації 16 можуть потім піддаватися галогенуванню (напр., NBS або бром) або окисдуванню (напр.,  $\text{SeO}_2$ ) для отримання галогеновмісних сполук 17 ( $\text{X}^1$  = галоген) або спиртових сполук 17 ( $\text{X}^1$  = OH), відповідно. Потім сполуки формули 17 можуть бути перетворені в сполуки формули 18 за будь-яким варіантом послідовності етапів.  $\text{X}^1$  може бути прямо пов'язаний з гетероциклами при будь-яких умовах крос-сполук, відомих фахівцям в даній галузі (такі як умови крос-сполук Бухвальда-Хартвіга) або перетворений у галоген з наступним зв'язком з гетероциклами через  $\text{S}_{\text{N}}2$ -заміщення.

Схема 4



Сполуки формули II цього винаходу можуть бути отримані за схемою 5. Аміногетероцикли 19, конденсовані з  $\alpha$ -заміщеним складним  $\beta$ -кетоефіром 15, дають сполуку формули 20. Останні можуть бути перетворені в сполуку формули II за будь-яким з варіантів етапів, описаних вище.

Схема 5



Слід зазначити, що на всіх описані в цьому документі схемах, якщо в групі, що заміщає, існують функціональні групи, то при необхідності, якщо це доречно, можуть бути зроблені додаткові модифікації. Наприклад, група CN може бути гідролізована для отримання амідної групи; карбонова кислота може бути перетворена в складний ефір, що, у свою чергу, може бути відновлений до спирту, що, у свою чергу, може бути додатково модифікований. В іншому прикладі група OH може бути перетворена в більш зручну групу, що йде, таку як мезилат, що, у свою чергу, придатний для нуклеофільного заміщення, наприклад, групою CN. Крім того, група OH може бути заміщена за реакцією Міцунобу фенолом або гетероарильним спиртом для отримання простих арильних або гетероарильних ефірів. Фахівцям в даній галузі зрозумілі подальші модифікації.

Слід додатково зазначити, що послідовності реакцій, описані вище, можуть бути модифіковані для різних цільових молекул. Наприклад, Су-боронова кислота може реагувати з 4 для того, щоб спочатку отримати продукт Сузуки. Потім група  $\text{X}^1$  продукту Сузукі може бути додатково функціоналізована нуклеофільним реагентом, таким як азид або гетероциклічний амін.

#### Способи

Сполуки цього винаходу можуть модулювати активність однієї або більше різних кіназ, включаючи, наприклад, фосфоінозитид-3-кінази (PI3K). Термін «модулювати» відноситься до здатності збільшувати або зменшувати активність одного або більше членів сімейства PI3K. Відповідно, сполуки цього винаходу можуть використовуватися в способах модулювання PI3K при взаємодії PI3K з одним або більше сполук або композицій, описаних у цьому документі. У деяких варіантах сполуки цього винаходу можуть діяти як інгібітори однієї або більше PI3K. В інших варіантах сполуки цього винаходу можуть використовуватися для модулювання активності PI3K у пацієнта, що потребує модулювання рецептора, шляхом введення кількості, що модулює, сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах модулюванням є інгібування.

Виходячи з того, що ріст і виживання ракових клітин залежить від багатьох сигнальних шляхів, цей винахід корисно для лікування хворобливих станів, що характеризуються кіназними мутантами, стійкими до ліків. Крім того, у комбінаціях можуть використовуватися різні інгібітори кіназ, що мають різні переваги в кіназах, активність яких вони модулюють. Цей підхід може

5 поліпшити високу ефективність лікування хворобливих станів, впливаючи на багато сигнальних шляхів, знизити ймовірність появи в клітині стійкості до ліків і зменшити токсичність ліків для лікування захворювання.

Кінази, з якими зв'язуються/які модулюють сполуки цього винаходу (напр., інгібують), включають будь-які члени сімейства PI3K. У деяких варіантах PI3K є PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ . У деяких варіантах PI3K є PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ . У деяких варіантах PI3K є PI3K $\gamma$ . У деяких варіантах PI3K є PI3K $\delta$ . У деяких варіантах PI3K включає мутацію. Мутація може бути заміною однієї амінокислоти на іншу або видаленням однієї або більше амінокислоти. У таких варіантах мутація може перебувати на домені кінази PI3K.

У деяких варіантах для інгібування активності однієї кінази (напр., PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ ) використовується більше однієї сполуки цього винаходу.

У деяких варіантах для інгібування активності більше однієї кінази, наприклад, щонайменше, двох кіназ (напр., PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ ) використовується більше однієї сполуки цього винаходу.

У деяких варіантах для інгібування активності однієї кінази (напр., PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ ) використовується одна або більше однієї сполуки цього винаходу в комбінації з іншим інгібітором кінази.

У деяких варіантах для інгібування активності більше однієї кінази, наприклад щонайменше двох кіназ (напр., PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ ) використовується одна або більше однієї сполуки цього винаходу в комбінації з іншим інгібітором кінази.

Сполуки цього винаходу можуть бути селективними. Під «селективними» мається на увазі, що сполука зв'язується або інгібує кіназу з більшою спорідненістю або потенціалом, відповідно, у порівнянні, щонайменше, з однієї іншої кіназою. У деяких варіантах сполуки цього винаходу є селективними інгібіторами PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$  у порівнянні з PI3K $\alpha$  і/або PI3K $\beta$ . У деяких варіантах сполуки цього винаходу є селективними інгібіторами PI3K $\delta$  (напр., у порівнянні з PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  і PI3K $\gamma$ ). У деяких варіантах сполуки цього винаходу є селективними інгібіторами PI3K $\gamma$  (напр., у порівнянні з PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  та PI3K $\delta$ ). У деяких варіантах селективність може бути, щонайменше, приблизно 2-кратної, 5-кратної, 10-кратної, щонайменше, приблизно 20-кратної, щонайменше, приблизно 50-кратної, щонайменше, приблизно 100-кратної, щонайменше, приблизно 200-кратної, щонайменше, приблизно 500-кратної або, щонайменше, приблизно 1000-кратної. Селективність може бути вимірювана звичайними в даній галузі способами. У деяких варіантах селективність може бути випробувана при концентрації АТФ  $K_m$  кожного ферменту. У деяких варіантах селективність сполук цього винаходу може бути визначена клітинними аналізами, пов'язаними з активністю конкретної кінази PI3K.

Інший аспект цього винаходу відноситься до способів лікування пов'язаного з кіназою (такий, як PI3K) захворювання або порушення в суб'єкта (напр., пацієнта) шляхом введення суб'єктові, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості або дози одного або більше сполук цього винаходу або її фармацевтичної композиції. Захворювання, пов'язані з PI3K, можуть включати будь-які захворювання, порушення або стани, прямо або побічно пов'язані з експресією або активністю PI3K, включаючи сверхекспресію й/або аномальний рівень активності. У деяких варіантах захворювання може бути пов'язане з Akt (протеїнкіназа B), мішенню рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR) або фосфоінозитид-залежної кіназою 1 (PDK1). У деяких варіантах mTOR-зв'язані захворювання можуть бути запаленням, атеросклерозом, псоріазом, рестенозою, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, ураженням костей, панкреатитом, ангіогенезом, діабетичною ретинопатією, артритом, імунологічними розладами, хворобами нирок або раком. Захворювання, пов'язані з PI3K, також можуть включати будь-які захворювання, порушення або стани, які можна запобігти, поліпшити або вилікувати модулюванням активності PI3K. У деяких варіантах захворювання може характеризуватися аномальною активністю PI3K. У деяких варіантах захворювання характеризується мутантною PI3K. У таких варіантах мутація може перебувати на домені кінази PI3K.

Приклади захворювань, пов'язаних з PI3K, включають імунопатологічні захворювання, що включають системні, включаючи, наприклад, ревматоїдний артрит, алергію, астму, гломерулонефрит, вовчак або запалення, пов'язане з кожним з перерахованих вище захворювань.

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних з PI3K, включають ракові захворювання, такі як рак грудей, простати, ободової кишки, ендометрію матки, мозку, сечового міхура, шкіри, матки, яєчників, легенів, підшлункової залози, нирок, шлунка або гематологічний рак.



У деяких варіантах гематологічний рак є гострим мієлобластним лейкозом (ГМЛ) або хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ), або лімфоною В-клітин.

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних з РІЗК, включають захворювання легенів, такі як гостре ушкодження легенів (ГУЛ) і синдром розладу дихання в дорослих (РДСД).

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних з РІЗК, включають остеоартрит, рестеноз, атеросклероз, кісткову патологію, артрит, діабетичну ретинопатію, псоріаз, доброякісну гіпертрофію передміхурової залози, запалення, ангіогенез, панкреатит, захворювання нирок, запальні захворювання кишечника, міастенію, розсіяний склероз або синдром Шегрена і т.п.

У цьому винаході додатково представлені сполуки, описані в цьому документі, або їх фармацевтично прийнятні солі, для застосування в кожному з описаних у цьому документі способів.

У цьому винаході додатково представлене застосування сполук, описаних у цьому документі, або їх фармацевтично прийнятних солей, для виробництва лікарських засобів для застосування в кожному з описаних у цьому документі способів.

Використовуваний у цьому документі термін «взаємодія» відноситься до з'єднання зазначених груп у системах *in vitro* або системах *in vivo*. Наприклад, «взаємодія» РІЗК із сполукою цього винаходу включає введення сполуки цього винаходу суб'єктові або пацієнту, такому як людина, що має РІЗК, а також, наприклад, введення сполуки цього винаходу в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить РІЗК.

Використовувані в цьому документі терміни «суб'єкт» або «пацієнт», які використовуються взаємозамінно, стосуються будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велику рогату худобу, овець, коней або приматів, і найбільше переважно людини.

Використовуване в цьому документі вираження «терапевтично ефективна кількість» відноситься до такої кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну реакцію, що очікується дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, у тканині, системі, організмі тварини, суб'єкта або людини.

Використовуваний у цьому документі термін «лікування» відноситься до одного або більше з пунктів: (1) запобігання захворювання; наприклад, запобігання захворювання, стану або порушення в суб'єкта, що, можливо, є схильним до цього захворювання, стану або порушення, але ще не хворіє або не проявляє патології або симптоматології цього захворювання; (2) інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або порушення в суб'єкта, що вже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію цього захворювання, стану або порушення (тобто зупинка подальшого розвитку патології й/або симптоматології); і (3) поліпшення захворювання; наприклад, поліпшення захворювання, стану або порушення в суб'єкта, що вже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію захворювання, стану або порушення (тобто реверсування патології й/або симптоматології), таке як зменшення ступеня захворювання.

#### Комплексні терапії

Одне або більше додаткових фармацевтичних засобів, таких як, наприклад, хіміотерапевтичні, протизапальні засоби, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF і FAK, такі як, наприклад, описані в публікації WO 2006/056399, або інші агенти, такі як терапевтичні антитіла, можуть використовуватися в комбінації із сполуками цього винаходу для лікування пов'язаних з РІЗК захворювань, порушень або станів. Один або більше додаткових фармацевтичних агентів може вводитися пацієнтові одночасно або послідовно.

Приклади антитіл для використання в комплексної терапії включають, не обмежуючись, Трастузумаб (напр., анти-HER2), Ранібізумаб (напр., анти-VEGF-A), Бевацизумаб (торговельна марка Авастін, напр., анти-VEGF, Панітумумаб (напр., анти-EGFR), Цетуксімаб (напр., анти-EGFR), Рітуксан (анти-CD20) і антитіла, спрямовані на c-MET.

Один або більше з наступних агентів можуть використовуватися в комбінації із сполуками цього винаходу, і представлені у вигляді не обмежуючого списку: цитостатичний агент, цисплатин, доксорубіцин, таксотер, таксол, етопозид, іринотекан, камптостар, топотекан, паклітаксел, доцетаксел, епотілоні, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамід, SCH 66336, R115777, L778123, BMS 214662, іресса, тарцева, антитіла до EGFR, Гливек™, інтрон, ара-з, адриаміцин, цитоксан, гемцитабін, урамустин, хлорметин, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піпоброман, тріетиленмеламін, тріетилентіофосфорамін, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксурідин, цитарабін, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, флударабіна фосфат, оксаліплатин, лейковірин, Елоксатіна™, пентостатин, вінбластин, вінкрисін, віндезин, блеоміцин, дактіноміцин, даунорубіцин,

доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітраміцин, дезоксікоформіцин, мітоміцин-С, L-аспарагіназа, теніпозид 17.альфа.-етинілестрадиол, діетилстільбестрол, тестостерон, преднізон, флюоксіместерон, дромостанолон пропіонат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднізолон, метилтестостерон, преднізолон, тріамцинолон, хлортріанізен, гідроксіпрогестерон, аміноглютетимід, естрамустин, медроксіпрогестеронацетат, лейпролід, флутамід, тореміфен, гозерелін, цисплатин, карбоплатин, гідроксисечовина, амсакрин, прокарбазин, мітотан, мітоксантрон, левамизол, навелбен, анастразол, летразол, капецитабін, релоксафін, дролоксафін, гексаметиленмеламін, авастин, герцептин, бексар, велкейд, зевалін, трісенокс, кселода, вінорелбін, порфимер, ербітукс, ліпосомал, тіотепа, алтретамін, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фулвестрант, екземестан, фулвестрант, іфосфомід, рітуксимаб, C225, кампат, клофарабін, кладрибін, афідіколон, рітуксан, сунітиніб, дазатиніб, тезацитабін, Sml1, флударабін, пентостатин, тріапін, дідокс, трімидок, амідокс, 3-AP і MDL-101731.

Приклади хіміотерапевтичних засобів включають інгібітори протеосом (напр., бортезомиб), талідомід, ревлімід і агенти, що ушкоджують ДНК, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, етопозид, кармустин і т.п.

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклади інгібіторів Bcr-Abl включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, рідів і видів, описаних у патенті США № 5521184, WO 04/005281 і публікації США серійного номера 60/578491.

Приклади придатних інгібіторів Flt-3 включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в публікаціях WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120.

Приклади інгібіторів RAF включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в публікаціях WO 00/09495 і WO 05/028444.

Приклади придатних інгібіторів FAK включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в публікаціях WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402.

У деяких варіантах сполуки цього винаходу можуть використовуватися в комбінації з одним або більше інгібіторів кіназ, включаючи імаїніб, особливо для лікування пацієнтів, резистентних до імаїнібу або інших інгібіторів кіназ.

У деяких варіантах сполуки цього винаходу можуть використовуватися в комбінації з хіміотерапевтичними засобами лікування ракових захворювань, таких як множинна мієлома, і можуть поліпшувати реакцію на лікування в порівнянні з реакцією на лікування тільки хіміотерапевтичним засобом, без посилення його токсичного ефекту. Приклади додаткових фармацевтичних засобів, використовуваних для лікування множинної мієломи, наприклад, можуть включати, не обмежуючись, мелфалан, мелфалан плюс преднізон (МП), доксорубіцин, дексаметазон і Велкад (бортезомиб). Інші додаткові агенти, використовувані для лікування множинної мієломи, включають інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK. Адитивні або синергетичні ефекти є бажаними результатами комбінування інгібітору PI3K цього винаходу з додатковим агентом. Більше того, стійкість клітин множинної мієломи до таких агентів, як дексаметазон, може бути оборотною при лікуванні з інгібітором PI3K цього винаходу. Ці агенти можуть комбінуватися із сполукою цього винаходу в складі однієї або суцільної лікарської форми, або ці агенти можуть вводитися одночасно або послідовно у вигляді різних лікарських форм.

У деяких варіантах кортикостероїди, такі як дексаметазон, вводяться пацієнтові в комбінації із сполуками цього винаходу, де дексаметазон вводиться періодично, на противагу безперервному введенню.

У деяких додаткових варіантах комбінації сполук цього винаходу з іншими лікарськими засобами можуть вводитися пацієнту до, під час і/або після трансплантата кісткового мозку або трансплантата стовбурних клітин.

Фармацевтичні композиції й лікарські форми

При використанні як лікарські засоби, сполуки цього винаходу можуть вводитися у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть бути отримані добре відомими у фармацевтиці способами, і можуть вводитися різними шляхами, залежно від того, чи потрібно місцеве або системне лікування, а також від області, що підлягає лікуванню. Введення може бути місцевим (включаючи трансдермальне, епідермальне, офтальмічне й у слизові оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну й ректальну доставку), пульмональним (напр., при інгаляції або інсуфляції порошоків або аерозолів, включаючи розпилювач; внутрітрахеальним або інтраназальним), оральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенні, внутріартеріальні, підшкірні, внутрім'язові або внутріочеревинні ін'єкції або

інфузії, або внутрічеребне, наприклад, интратекальне або внутрішлуночкове введення. Парентеральне введення може здійснюватися у формі єдиного болюсного введення або, наприклад, через безперервний перфузійний дозатор. Фармацевтичні композиції й рецептури для місцевого застосування можуть включати трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини й порошки. Можуть бути необхідні або бажані стандартні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загусники й т.п. Можуть бути корисні також презервативи з покриттями, рукавички й т.п.

У цей винахід включені також фармацевтичні композиції, які містять у якості активного компонента сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв (формотворних). У деяких варіантах композиція цього винаходу придатна для місцевого застосування. При готуванні композицій цього винаходу активний компонент звичайно змішується з носієм, розбавляється носієм або впроваджується в такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперового або іншого впакування. Якщо носій служить розріджувачем, це може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, що діє як наповнювач, носій або середовище для активного компонента. Так, композиції цього винаходу можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошоків, коржиків, саше, капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10% по вазі активної сполуки, м'яких або твердих желатинових капсул, супозиторієв, стерильних розчинів для ін'єкцій або стерильних фасованих порошоків.

При готуванні композиції активна сполука перед змішуванням з іншими компонентами може бути здрібнена для отримання відповідного розміру часток. Якщо активна сполука є практично нерозчинною, воно може бути здрібнене до розмірів часток менш 200 меш. Якщо активна сполука, в основному, розчинна у воді, то розмір часток може бути підібраний здрібнюванням для отримання практично однорідного розподілу в композиції, напр., близько 40 меш.

Сполуки цього винаходу можуть подрібнюватися відомими методами здрібнювання, такими як вологе здрібнювання для отримання відповідного розміру часток для формування таблеток і для складання інших типів фармацевтичних композицій. Тонко здрібнені (наноразмерні) композиції сполук цього винаходу можуть бути отримані по відомим у даній галузі способам, див., наприклад, заявку на міжнародний патент № WO 2002/000196.

Деякі приклади придатних носіїв включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпірролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково включати: агенти, що змазують, такі як тальк, стеарат магнію й мінеральне масло; зволожуючі агенти, емульгатори і суспендуючі агенти; агенти, що консервують, такі як метил- і пропілгідрокси-бензоати, подсластители й ароматизатори. Композиції цього винаходу можуть складатися таким чином, щоб забезпечувати швидке, безперервне або вповільнене вивільнення активного компонента після введення пацієнтові, шляхом використання відомих у даній галузі способів.

Композиції можуть складатися у вигляді одиничних лікарських форм, кожна форма містить від близько 5 до близько 1000 мг (1 г), більш часто від близько 100 до близько 500 мг активного компонента. Термін «одинична лікарська форма» відноситься до фізично окремої одиниці, придатної як однократне дозування для організму людини або інших ссавців, кожна одиниця містить попередньо встановлену кількість активного матеріалу, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні із придатним фармацевтичним носієм.

У деяких варіантах сполуки або композиції цього винаходу містять від близько 5 до близько 50 мг активного компонента. Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що сполуки або композиції цих варіантів містять від близько 5 до близько 10, від близько 10 до близько 15, від близько 15 до близько 20, від близько 20 до близько 25, від близько 25 до близько 30, від близько 30 до близько 35, від близько 35 до близько 40, від близько 40 до близько 45, від близько 45 до близько 50 мг активного компонента.

У деяких варіантах сполуки або композиції цього винаходу містять від близько 50 до близько 500 мг активного компонента. Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що сполуки або композиції цих варіантів містять від близько 50 до близько 100, від близько 100 до близько 150, від близько 150 до близько 200, від близько 200 до близько 250, від близько 250 до близько 300, від близько 300 до близько 400, від близько 400 до близько 500 мг активного компонента.

У деяких варіантах сполуки або композиції цього винаходу містять від близько 500 до близько 1000 мг активного компонента. Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що сполуки або композиції цих варіантів містять від близько 500 до близько 550, від близько 550 до близько 600, від близько 600 до близько 650, від близько 650 до близько 700, від близько 700 до близько 750,

від близько 750 до близько 800, від близько 800 до близько 850, від близько 850 до близько 900, від близько 900 до близько 950 або від близько 950 до близько 1000 мг активного компонента.

Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні дозувань, і звичайно вводиться у фармацевтично ефективній кількості. Однак варто розуміти, що фактична кількість сполуки, що вводиться, звичайно визначається лікарем відповідно до існуючих обставин, включаючи стан, підмет лікування, вибраний спосіб введення, сполуку, що вводиться фактично, вік, вагу й реакцію конкретного пацієнта, серйозність симптомів пацієнта й т.п.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний компонент змішується з фармацевтичним носієм для отримання попередньо складеної твердої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки цього винаходу. При згадуванні таких попередньо складених гомогенних композицій активний компонент звичайно рівномірно диспергується по всій композиції, так що цю композицію можна легко розділити на рівні ефективні одиничні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки й капсули. Такі тверді попередньо складені композиції потім діляться на одиничні лікарські форми описаних вище типів, що містять, наприклад, від близько 0,1 до близько 1000 мг активного компонента цього винаходу.

Таблетки або пігулки цього винаходу можуть бути покриті або компаундовані іншим способом для отримання лікарської форми, що дає можливість отримувати пролонговану дію. Наприклад, таблетки або пігулки можуть включати внутрішній або зовнішній лікарський компонент, при цьому останній у формі оболонки навколо формотворного агента. Ці два компоненти можуть бути розділені ентеральним шаром, що служить для запобігання руйнування в шлунку й проходження неушкодженого внутрішнього компонента у дванадцятипалу кишку або для вповільнення його вивільнення. Для таких ентеральних шарів або покриттів можуть використовуватися різні матеріали, включаючи ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, у яких сполуки й композиції цього винаходу можуть використовуватися для орального або ін'єкційного введення, включають водяні розчини, придатні ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з їстівними маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири й аналогічні фармацевтичні середовища.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини й суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їхніх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити підходящі фармацевтично прийнятні носії, як описано раніше. У деяких варіантах композиції вводяться оральним або назальним респіраторним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції можуть розпилюватися за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можуть вдихатися безпосередньо із пристрою, що розпилює, або розпилювальний пристрій може підключатися до маски для особи, тенту або дихального апарату надлишкового тиску періодичної дії. Композиції в розчинах, суспензіях або порошках можуть вводитися орально або назально через пристрої, які забезпечують доставку композиції відповідним чином.

Композиції для локального застосування можуть містити один або більше звичайних носіїв. У деяких варіантах мазі можуть містити воду й один або більше гідрофобних носіїв, вибраних з, наприклад, рідкого парафіну, поліоксіетиленалькогольного ефіру, пропіленгліколю, білого вазеліну й т.п. Композиції носіїв у кремах можуть бути засновані на воді в комбінації із гліцерином і одним або більше інших компонентів, напр., глицеринмоностеаратом, ПЕГ-глицеринмоностеаратом і цетилстеарильним спиртом. Гелі можуть бути отримані з використанням ізопропілового спирту й води, у відповідній комбінації з іншими компонентами, такими як, наприклад, гліцерин, гідроксіетилцелюлоза й т.п. У деяких варіантах композиції для місцевого застосування містять, щонайменше, близько 0,1, щонайменше, близько 0,25, щонайменше, близько 0,5, щонайменше, близько 1, щонайменше, близько 2 або, щонайменше, близько 5 ваг. % сполуки цього винаходу. Композиції для місцевого застосування можуть бути упаковані в туби, наприклад, по 100 г, які необов'язково супроводжуються інструкціями з лікування вибраного показання, напр., псоріазу або іншого шкірного стану.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнтові, варіюється залежно від того, що саме вводиться, мети введення, такий як профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення й т.п. У терапевтичних застосуваннях сполуки можуть вводитися пацієнтові, що страждає захворюванням, у кількості, ефективній для лікування або, щонайменше, часткового припинення симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективні дози залежать від стану захворювання, що підлягає лікуванню, а також від рішення лікаря залежно від таких факторів, як серйозність захворювання, вік, вага й загальний стан пацієнта й т.п.

Композиції, що уводяться пацієнтові, можуть бути у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними способами стерилізації або можуть бути стерилізовані фільтруванням. Водяні розчини можуть бути впаковані для використання у вихідному або ліофілізованому виді, ліофілізований препарат поєднується зі

5

стерильним водним носієм перед введенням. рН препаратів сполук цього винаходу становить звичайно від 3 до 11, більш переважно, від 5 до 9, і більш переважно, від 7 до 8. Варто розуміти, що використання певних вищезгаданих носіїв, наповнювачів або стабілізаторів приведе до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтичне дозування сполуки цього винаходу може варіюватися у відповідності, наприклад, з використанням для лікування певного захворювання, способом введення сполуки, здоров'ям і станом пацієнта й рішенням лікаря. Пропорція або концентрація сполуки цього винаходу у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від ряду факторів, включаючи дозування, хімічні властивості (напр., гідрофобність) і спосіб введення. Наприклад, сполуки цього винаходу можуть бути отримані у водному фізіологічному буферному розчині, що

15

містити від близько 0,1 до близько 10 ваг./об. % сполуки для парентерального введення. Деякі стандартні рівні дозувань становлять від близько 1 мкг/кг до близько 1 г/кг ваги тіла в день. У деяких варіантах рівень дозування становить від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг ваги тіла в день. Дозування, імовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресії захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, композиція носія й спосіб введення. Ефективні дозування можуть екстраполюватися по кривих залежності реакції від дозування, отриманих з іспитових систем *in vitro* або моделей на тваринах.

20

Композиції цього винаходу можуть додатково включати один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичні, стероїдні, протизапальні сполуки або

25

імунодепресанти, приклади яких перераховані в цьому документі.

Мічені сполуки й способи аналізу

Інший аспект цього винаходу відноситься до мічених сполук цього винаходу (з радіоактивною міткою, із флуоресцентною міткою й т.п.), які можуть бути корисні не тільки для засобів формування зображення, але також і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації й кількісної оцінки РІЗК у зразках тканин, включаючи людини, а також для визначення лігандів РІЗК шляхом інгібування зв'язування мічених сполук. Відповідно, цей винахід включає зразки РІЗК, які містять такі мічені сполуки.

30

Цей винахід додатково включає мічені ізотопами сполук цього винаходу. «Мічене ізотопом» або сполука «з радіоактивною міткою» є сполукою цього винаходу, де один або більше атомів заміщені або замінені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі (напр., природного). Придатні радіонукліди, які можуть вбудовуватися в сполуку цього винаходу, включають, не обмежуючись,  $^2\text{H}$  (також записується як D для дейтерію),  $^3\text{H}$  (також записується як T для тритію),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ . Радіонукліди, які вбудовуються в сполуку з радіоактивною міткою, залежать від конкретного застосування цієї сполуки радіоактивною міткою. Наприклад, для мічених і конкуруючих аналізів РІЗК *in vitro* звичайно більш придатні сполуки, що містять  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . Для одержання радіо-зображення звичайно більш придатні  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  або  $^{77}\text{Br}$ .

40

Варто розуміти, що «мічена сполука» або сполука «з радіоактивною міткою» є сполукою, що містить щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах радіонуклід вибраний із групи, що містить  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  і  $^{82}\text{Br}$ .

45

Цей винахід додатково включає способи синтезу для впровадження радіоізотопів у сполуку цього винаходу. Способи синтезу для впровадження радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в даній галузі, і фахівець у даній галузі легко встановить способи, придатні для сполук цього винаходу.

50

Мічені сполуки цього винаходу можуть використовуватися в скринінгових дослідженнях для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, нещодавно синтезована або ідентифікована мічена сполука (напр., тестова сполука), може бути оцінена на його здатність зв'язувати РІЗК шляхом моніторингу зміни його концентрації при взаємодії з РІЗК за рахунок відстеження мітки. Наприклад, тестова сполука (мічена) може бути оцінена на його здатність знижувати зв'язування іншої сполуки, що зв'язує РІЗК (напр., стандартна сполука). Відповідно, здатність тестової сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з РІЗК прямо корелює з його зв'язувальною здатністю. І навпаки, у деяких інших скринінгових дослідженнях стандартна сполука є міченою, а тестова сполука не має мітки. Відповідно, контролюється концентрація міченої стандартною сполукою для оцінки конкуренції між стандартною сполукою і тестовою

55

60

сполукою, таким чином, установлюється відносна зв'язувальна здатність тестової сполуки.

#### Набори

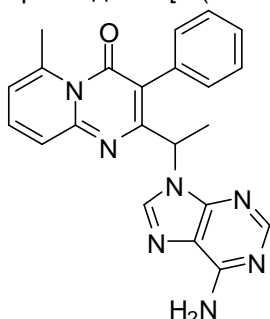
Цей винахід включає також фармацевтичні набори, придатні, наприклад, для лікування або запобігання захворювань або порушень, пов'язаних з РІЗК, таких як рак, які включають одну або більше упакувань, що містять фармацевтичну композицію, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки цього винаходу. Такі набори можуть додатково включати, при бажанні, один або більше різних компонентів звичайних фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери для одного або більше фармацевтично прийнятного носія, додаткові ємкості й т.п., що очевидно для фахівця в даній галузі. Також до складу набору можуть входити інструкції, як у вигляді вкладишів, так і у вигляді етикеток, що показують кількість компонентів, що підлягають введенню, інструкції із введення й/або інструкції зі змішування компонентів.

Цей винахід буде більш докладно описано на конкретних прикладах. Наступні приклади служать для цілей наочності, і жодним чином не обмежують цей винахід. Фахівцеві в даній галузі зрозумілі різні некритичні параметри, які можуть бути змінені або модифіковані для отримання практично таких же результатів. Встановлено, що сполуки із прикладів є інгібіторами РІЗК за даними, щонайменше, одного аналізу, описаного в цьому документі.

#### ПРИКЛАДИ

Якщо не зазначено інше, сполуки із представлених нижче прикладів, що містять один або більше хіральних центрів, були отримані у формі рацематів або сумішей ізомерів.

Приклад 1. 2-[1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)етил]-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он



#### Етап 1. метил 4-хлор-3-оксопентаноат

До розчину метилового ефіру 3-оксопентанової кислоти (Aldrich, 26,0 мл, 207,2 ммоль) у метиленхлориді (300 мл) частинами додали N,N,N-триметил(феніл)метанамінію дихлорйоданід (75,71 г, 217,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім промили насиченим розчином тіосульфату натрію, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували. Неочищений продукт прямо використовували на наступному етапі (23 г, 67,4%).

#### Етап 2. 2-(1-хлоретил)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

До перемішаної вручну поліфосфорної кислоти (30 г, 200 ммоль) в 200 мл лабораторній склянці додали 2-піридинамін (Aldrich, 4,7 г, 43 ммоль), а потім метил 3-оксопентаноат (8,584 г, 52,15 ммоль). Суміш нагрівали при перемішуванні при 110 °С протягом 5 год. Після охолодження темну суспензію перемістили на 100 г льоду. рН суміші довели до значення 6-7 за допомогою 10% розчину гідроксиду натрію. Суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й випарили до сухості. Залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю 0-10% метанолу в метиленхлориді, і отримали заданий продукт (3,16 г, 32,7%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{11}H_{12}ClN_2O(M+H)^+$ :  $m/z = 223,1$ ; Знайдено: 223,2.

#### Етап 3. 3-бром-2-(1-хлоретил)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

До перемішаного розчину 2-(1-хлоретил)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (3,16 г, 14,2 ммоль) у метиленхлориді (30 мл) по краплях додали бром (0,804 мл, 15,6 ммоль) у метиленхлориді (7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Продукт випав в осад, що зібрали фільтрацією (2,42 г, 56,6%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{11}H_{11}BrClN_2O(M+H)^+$ :  $m/z = 301,0$ ; Знайдено: 301,1.

#### Етап 4. 2-[1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)етил]-3-бром-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

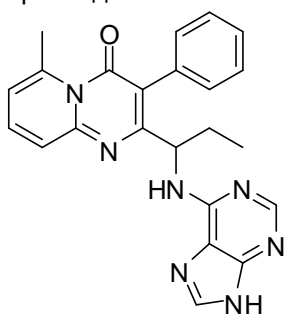
Суміш 3-бром-2-(1-хлоретил)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (1,24 г, 4,11 ммоль), аденину (Sigma, 1,08 г, 8,04 ммоль) і карбонату калію (1,11 г, 8,04 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суспензію вилили у воду й екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили водою, насиченим сольовим розчином, а потім органічні шари випарили до сухості. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 10% MeOH у

метиленхлориді, і отримали заданий продукт (176 мг, 10,7%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{16}H_{15}BrN_7O(M+H)^+$ :  $m/z = 400,1$ ; Знайдено: 400,1.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,44 (1H, с), 8,07 (1H, с), 7,67 (1H, дд,  $J = 8,7$  і  $7,2$  Гц), 7,30 (1H, ш. с,  $J = 8,7$  Гц), 7,20 (2H, с), 6,99 (1H, ш. с,  $J = 7,2$  Гц), 6,15 (1H, к,  $J = 7,2$  Гц), 2,91 (3H, с), 1,84 (3H, д,  $J = 7,2$  Гц) ppm.

5      Етап 5. 2-[1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)етил]-6-метил-3-феніл-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он

До суміші 2-[1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)етил]-3-бром-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (0,030 г, 0,075 ммоль) і фенілборонової кислоти (11,0 мг, 0,0899 ммоль) в 1,4-діоксані (0,6 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (9,53 мг, 0,0899 ммоль) у воді (0,089 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (4,33 мг, 0,00375 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при pH 10 (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15%  $NH_4OH$ ), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для  $C_{22}H_{20}N_7O(M+H)^+$ :  $m/z = 398,2$ ; Знайдено: 398,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,37 (1H, с), 7,97 (1H, с), 7,56 (1H, дд,  $J = 8,7$  і  $6,6$  Гц), 7,41–7,36 (5H, м), 7,26 (1H, ш. с,  $J = 9,0$  Гц), 7,09 (2H, ш. с), 6,85 (1H, ш. с,  $J = 7,2$  Гц), 5,59 (1H, к,  $J = 7,2$  Гц), 2,80 (3H, с), 1,64 (3H, д,  $J = 7,2$  Гц) ppm.

Приклад 2. 6-метил-3-феніл-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он



20      Етап 1. метил 4-бром-3-оксогексаноат

Під атмосферою азоту по краплях, протягом 2 годин розчин бромиду (8,61 мл, 167 ммоль) у хлороформі (20 мл) додали до розчину митив 3-оксогексаноата (Fluka, 24,1 г, 167 ммоль) у хлороформі (147 мл) при 0 °C (крижана баня). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °C, потім залишили нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. При перемішуванні через розчин пропускали потік повітря протягом 1 години. Реакційну суміш висушили над сульфатом натрію, і випарили розчинник при зниженому тиску для отримання заданої сполуки.

Етап 2. 2-(1-бромпропіл)-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он

До перемішаної вручну поліфосфорній кислоті (80 г, 800 ммоль) в 1000 мл лабораторній склянці при кімнатній температурі додали 2-піридинамін (15 г, 140 ммоль), а потім метил 3-оксогексаноат (37,3 г, 167 ммоль). Суміш нагрівали при перемішуванні при 110 °C протягом 5 годин. Після охолодження темну суспензію перемістили на 300 г льоду. pH суміші довели до значення 6-7 за допомогою 10% розчину гідроксиду натрію. Осад зібрали фільтрацією при зниженому тиску, промили водою й висушили на повітрі для отримання заданого продукту (25,4 г, 64,8%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{14}BrN_2O(M+H)^+$ :  $m/z = 281,0$ ; Знайдено: 281,2.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  7,66 (1H, д,  $J = 9,0$  і  $6,9$  Гц), 7,39 (1H, д,  $J = 9,0$  Гц), 6,90 (1H, д,  $J = 6,9$  Гц), 6,33 (1H, с), 4,91 (1H, т,  $J = 7,5$  Гц), 2,91 (3H, с), 2,15 (2H, кд,  $J = 7,5$  і  $7,5$  Гц), 0,93 (3H, т,  $J = 7,5$  Гц) ppm.

Етап 3. 2-(1-бромпропіл)-3-йод-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он

Суміш 2-(1-бромпропіл)-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (3,46 г, 12,3 ммоль) і N-йодсукциніміду (4,15 г, 18,4 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) перемішували при 80 °C під азотом протягом ночі. Після видалення ацетонітрилу під вакуумом, отриману тверду речовину розчинили в метиленхлориді, промили водою, насиченим розчином  $Na_2S_2O_3$ , насиченим розчином бікарбонату натрію й насиченим сольовим розчином; потім органічні шари висушили над сульфатом натрію й відфільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску й отримали заданий продукт (4,53 г, 90,4%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{13}BrIN_2O(M+H)^+$ :  $m/z = 406,9$ ; Знайдено: 407,1.

Етап 4. 2-(1-азидопропіл)-3-йод-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он

Суміш 2-(1-бромпропіл)-3-йод-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (4,50 г, 11,0 ммоль) і азиду натрію (3,59 г, 55,3 ммоль) у ДМФ перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після розведення етилацетатом суміш промили водою, насиченим сольовим розчином,

висушили над сульфатом натрію й випарили при зниженому тиску для отримання неочищеного продукту, що використовували прямо на наступному етапі (3,35 г, 82,1%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{13}IN_5O(M+H)^+$ :  $m/z = 370,0$ ; Знайдено: 370,2.

Етап 5. 2-(1-азидопропіл)-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

До суміші 2-(1-азидопропіл)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (0,11 г, 0,29 ммоль) і фенілборонової кислоти (42,9 мг, 0,352 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (37,3 мг, 0,352 ммоль) у воді (0,35 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (16,9 мг, 0,0147 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 40% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (50 мг, 53,4%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{18}H_{18}N_5O(M+H)^+$ :  $m/z = 320,2$ ; Знайдено: 320,3.

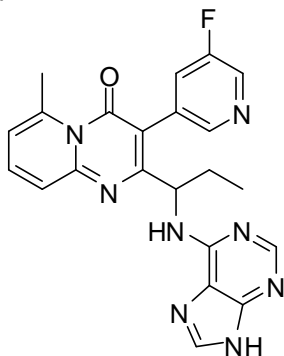
Етап 6. 2-(1-амінопропіл)-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

До перемішаного розчину 2-(1-азидопропіл)-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (0,030 г, 0,094 ммоль) в тетрагідрофурані (0,24 мл) і воді (0,06 мл) додали 1,0 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,11 мл) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали метиленхлорид, і промили суміш насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й випарили до сухості при зниженому тиску. Неочищений продукт прямо використовували на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{18}H_{20}N_3O(M+H)^+$ :  $m/z = 294,2$ ; Знайдено: 294,3.

Етап 7. 6-метил-3-феніл-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)пропіл]-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

Суміш бром-9Н-пурину (Aldrich, 0,0152 г, 0,07656 ммоль), 2-(1-амінопропіл)-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (0,019 г, 0,064 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,0134 мл, 0,07666 ммоль) в етанолі (0,5 мл) дефлегмували під азотом протягом ночі. Суміш остудили й очистили оборотно-фазової ВЕРХ при pH 10 (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15%  $NH_4OH$ ), отримали заданий продукт у вигляді вільної основи. Розрахункове значення РХМС для  $C_{23}H_{22}N_7O(M+H)^+$ :  $m/z = 412,2$ ; Знайдено: 412,4.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,07 (2H, м), 7,60 (1H, дд, J = 9,0 і 6,9 Гц), 7,39–7,32 (7H, м), 7,00 (1H, м), 6,85 (1H, ш. с, J = 6,9 Гц), 5,13 (1H, м), 2,81 (3H, с), 1,72 (2H, м), 0,65 (3H, т, J = 7,2 Гц) ppm.

Приклад 3. 3-(5-фторпіридин-3-іл)-6-метил-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)пропіл]-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он



Етап 1. 2-(1-амінопропіл)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

До перемішаного розчину 2-(1-азидопропіл)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (3,10 г, 8,40 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) і воді (6,06 мл) додали 1,0 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,1 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали EtOAc, і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі (2,58 г, 89,5%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{15}IN_3O(M+H)^+$ :  $m/z = 344,0$ ; Знайдено: 344,2.

Етап 2. 3-йод-6-метил-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)пропіл]-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он

Суміш бром-9Н-пурину (1,65 г, 0,008270 моль), 2-(1-амінопропіл)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (2,58 г, 0,00752 моль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,571 мл, 0,009022 моль) в етанолі (60 мл) дефлегмували під азотом протягом ночі. Суміш концентрували, а отриманий залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 10% метанолу в метиленхлориді, і отримали заданий продукт (2,86 г, 82,5%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{17}H_{17}IN_7O(M+H)^+$ :  $m/z = 462,1$ ; Знайдено: 462,2.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,31

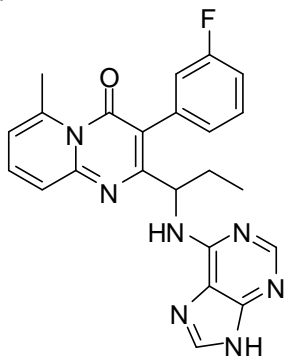


(2H, м), 8,19 (1H, с), 8,15 (1H, с), 7,69 (1H, дд, J = 8,7 і 6,9 Гц), 7,44 (1H, д, J = 8,7 Гц), 6,99 (1H, д, J = 6,9 Гц), 5,69 (1H, м), 2,89 (3H, с), 1,91 (2H, м), 0,95 (3H, т, J = 7,2 Гц) ppm.

Етап 3. 3-(5-фторпіридин-3-іл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он

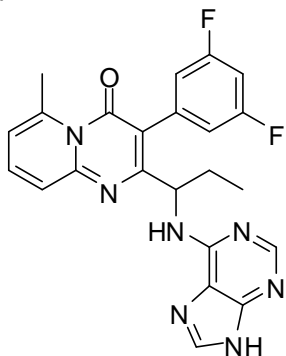
До суміші 3-йод-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (0,030 г, 0,065 ммоль) і (5-фторпіридин-3-іл)боронової кислоти (Combi-Blocks, 11,0 мг, 0,0780 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (8,27 мг, 0,0780 ммоль) у воді (0,077 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (3,76 мг, 0,00325 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при pH 10 (колонка XBridge C18, елювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>8</sub>O(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 431,2; Знайдено: 431,3.

Приклад 4. 3-(3-фторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он



До суміші 3-йод-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (із приклада 3, етап 2; 0,030 г, 0,065 ммоль) і (3-фторфеніл)боронової кислоти (Aldrich, 10,9 мг, 0,0780 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (8,27 мг, 0,0780 ммоль) у воді (0,077 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (3,76 мг, 0,00325 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при pH 10 (колонка XBridge C18, елювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>7</sub>O(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 430,2; Знайдено: 430,3. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 8,11 (2H, м), 7,65 (1H, м), 7,45 (2H, м), 7,24 (4H, м), 7,08 (1H, м), 6,91 (1H, м), 5,17 (1H, м), 2,87 (3H, с), 1,79 (2H, м), 0,72 ((3H, т, J = 7,2 Гц) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 282 МГц) δ -114 ppm.

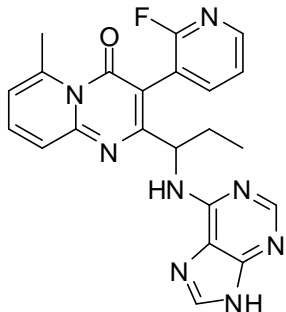
Приклад 5. 3-(3,5-Дифторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он



До суміші 3-йод-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (із приклада 3, етап 2; 0,030 г, 0,065 ммоль) і (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (Aldrich, 12,3 мг, 0,0780 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (8,27 мг, 0,0780 ммоль) у воді (0,077 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (3,76 мг, 0,00325 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при pH 10 (колонка XBridge C18, елювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH),

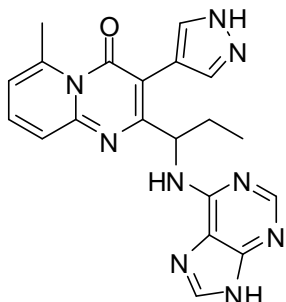
отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для  $C_{23}H_{20}F_2N_7O(M+H)^+$ :  $m/z = 448,2$ ; Знайдено: 448,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,06 (2H, м), 7,61 (1H, м), 7,38 (1H, м), 7,14 (5H, м), 6,88 (1H, м), 5,08 (1H, м), 2,83 (3H, с), 1,75 (2H, м), 0,70 ((3H, т,  $J = 7,8$  Гц) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 282 МГц)  $\delta$  -111 ppm.

5 Приклад 6. 3-(2-фторпіридин-3-іл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он



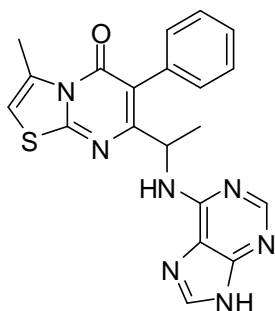
До суміші 3-йод-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (із  
10 приклада 3, етап 2; 0,030 г, 0,065 ммоль) і (2-фторпіридин-3-іл)боронової кислоти (Alfa Aestar,  
11,0 мг, 0,0780 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (8,27 мг,  
0,0780 ммоль) у воді (0,077 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (3,76 мг, 0,00325 ммоль).  
Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної  
температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином,  
висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2  
15 (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК),  
отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для вільної основи  
 $C_{22}H_{20}FN_8O(M+H)^+$ :  $m/z = 431,2$ ; Знайдено: 431,3.

Приклад 7. 6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-3-(1H-піразол-4-іл)-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-он



20 До суміші 3-йод-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону (із  
приклада 3, етап 2; 0,030 г, 0,065 ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-  
піразолу (Aldrich, 15,1 мг, 0,0780 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додали 1 М розчин карбонату  
натрію (8,27 мг, 0,0780 ммоль) у воді (0,077 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (3,76 мг,  
0,00325 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до  
кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином,  
висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2  
25 (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК),  
отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для вільної основи  
30  $C_{20}H_{20}N_9O(M+H)^+$ :  $m/z = 402,2$ ; Знайдено: 402,1.

Приклад 8. 3-метил-6-феніл-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



## Етап 1. метил 4-бром-3-оксопентаноат

Під атмосферою азоту по краплях, протягом 2 годин розчин бромиду (8,61 мл, 167 ммоль) у хлороформі (20 мл, 200 ммоль) додали до розчину метилового ефіру метил 3-оксопентаної кислоти (Aldrich, 21,0 мл, 167 ммоль) у хлороформі (147 мл, 1840 ммоль) при 0 °С (крижана баня). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, потім залишили при кімнатній температурі протягом ночі. При перемішуванні через розчин пропускали потік повітря протягом 1 години. Після висушування над сульфатом натрію розчинник випарили при зниженому тиску й отримали задану сполуку.

## Етап 2. 7-(1-бромметил)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

До перемішаної вручну поліфосфорної кислоти (80 г, 800 ммоль) в 1000 мл лабораторній склянці додали 4-метил-1,3-тіазол-2-амін (Aldrich, 16 г, 140 ммоль), а потім 4-бром-3-оксопентаноат (34,9 г, 167 ммоль). Суміш нагрівали при перемішуванні при 110 °С протягом 5 годин. Після охолодження темну суспензію перемістили на 300 г льоду. рН суміші довели до значення 6-7 за допомогою 10% розчину гідроксиду натрію. Водний шар відкинули, а темний маслянистий шар розбавили метиленхлоридом і промили 1 н. розчином NaOH, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й випарили до сухості для отримання заданого продукту (16,2 г, 42,6%). Розрахункове значення РХМС для  $C_9H_{10}BrN_2OS(M+H)^+$ :  $m/z = 273,0$ ; Знайдено: 273,1.

## Етап 2. 6-бром-7-(1-бромметил)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

Суміш 7-(1-бромметил)-3-метил-5Н-піридо[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (16,2 г, 59,3 ммоль) і N-бромсукциніміду (15,8 г, 89,0 ммоль) в ацетонітрилі (500 мл) перемішували при 80 °С під азотом протягом ночі. Після видалення ацетонітрилу під вакуумом, отриману тверду речовину розчинили в метиленхлориді, промили водою, насиченим розчином  $Na_2S_2O_3$ , насиченим розчином бікарбонату натрію й насиченим сольовим розчином; потім органічні шари висушили над сульфатом натрію й відфільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску й отримали заданий продукт (19,5 г, 93,4%). Розрахункове значення РХМС для  $C_9H_9Br_2N_2OS(M+H)^+$ :  $m/z = 350,9$ ; Знайдено: 351,0.

## Етап 3. 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

Суміш 6-бром-7-(1-бромметил)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (11,1 г, 31,5 ммоль) і азиду натрію (6,15 г, 94,6 ммоль) у диметилформаміді (ДМФ) (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після розведення EtOAc суміш промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й випарили при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 80% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (8,68 г, 87,6%). Розрахункове значення РХМС для  $C_9H_9BrN_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 314,0$ ; Знайдено: 313,9.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  7,15 (1H, с), 4,83 (1H, к, J = 6,6 Гц), 2,69 (3H, з), 1,48 (3H, д, J = 6,6 Гц) ppm.

## Етап 4. 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,100 г, 0,318 ммоль) і фенілборонової кислоти (46,6 мг, 0,382 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (40,5 мг, 0,382 ммоль) у воді (0,38 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (18,4 мг, 0,0159 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 50% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (44 мг, 44,4%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{14}N_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 312,1$ ; Знайдено: 312,3.

## Етап 5. 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

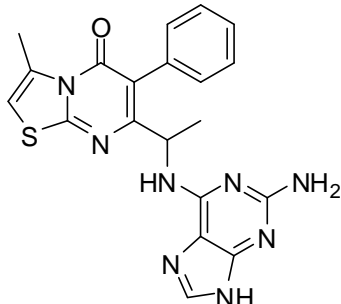
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,044 г, 0,14 ммоль) в тетрагідрофурані (0,4 мл) і воді (0,102 мл) додали 1,0 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,17 мл) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали EtOAc, і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі (36 г, 89,3%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{16}N_3OS(M+H)^+$ :  $m/z = 286,1$ ; Знайдено: 286,0.

## Етап 6. 3-метил-6-феніл-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

Суміш 6-бром-9Н-пурину (0,01504 г, 0,0076 ммоль), 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,018 г, 0,063 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,013 мл, 0,0076 моль) в етанолі (0,5 мл) дуфлегмували під азотом протягом ночі. Суміш концентрували

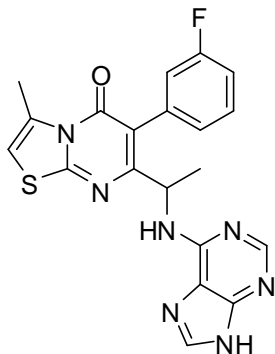
при зниженому тиску, а залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2 і отримали продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для вільної основи  $C_{20}H_{18}N_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 404,1$ ; Знайдено: 404,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  8,54 (2H, м), 8,41 (2H, м), 7,44–7,36 (5H, м), 7,08 (1H, д,  $J = 1,2$  Гц), 5,21 (1H, м), 2,64 (3H, с), 1,38 (3H, д,  $J = 6,6$  Гц) ppm.

Приклад 9. 7-[1-[2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил]-3-метил-6-феніл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш 2-аміно-6-бромпурину (Aldrich, 0,01618 г, 0,007558 ммоль), 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-феніл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (із приклада 8, етап 5; 0,018 г, 0,063 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,01318 мл, 0,007569 ммоль) в етанолі (0,5 мл) дуфлегмували під азотом протягом ночі. Суміш випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2 і отримали продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{19}N_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 419,1$ ; Знайдено: 419,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  8,74 (1H, м), 8,16 (1H, с), 7,46–7,33 (6H, м), 7,14–7,11 (3H, м), 5,20 (1H, м), 2,66 (3H, д,  $J = 1,5$  Гц), 1,32 (3H, д,  $J = 6,6$  Гц) ppm.

Приклад 10. 6-(3-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



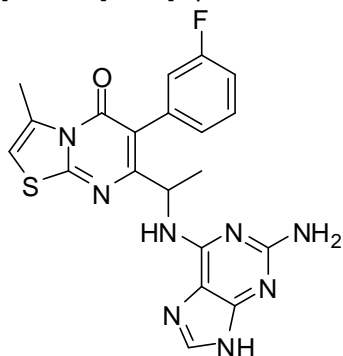
Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он  
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (із приклада 8, етап 3; 0,100 г, 0,318 ммоль) і (3-фторфеніл)боронової кислоти (53,4 мг, 0,382 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (40,5 мг, 0,382 ммоль) у воді (0,38 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (18,4 мг, 0,0159 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 50% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (35 мг, 33,4%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{13}FN_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 330,1$ ; Знайдено: 330,2.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он  
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,037 г, 0,11 ммоль) в тетрагідрофурані (0,3 мл) і воді (0,0811 мл) додали 1,0 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,13 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували протягом 1 години. До суміші додали EtOAc, і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі (31 г, 90,9%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$ :  $m/z = 304,1$ ; Знайдено: 304,3.

Етап 3. 6-(3-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

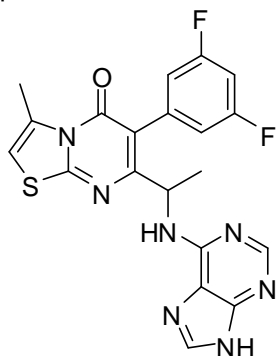
Суміш 6-бром-9Н-пурину (0,01258 г, 0,006320 ммоль), 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,016 г, 0,053 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,011 мл, 0,006329 ммоль) в етанолі (0,4 мл) дуфлегмували під азотом протягом ночі. Суміш випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2 і отримали продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 422,1$ ; Знайдено: 422,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  8,55 (2H, м), 8,40 (2H, м), 7,48 (1H, м), 7,25–7,22 (3H, м), 7,09 (1H, с), 5,19 (1H, м), 2,64 (3H, д, J = 0,9 Гц), 1,40 (3H, д, J = 6,6 Гц) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 282 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  -74,2, -114,0 ppm.

Приклад 11. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш 2-аміно-6-бромпурину (0,01353 г, 0,006320 ммоль), 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (із приклада 10, етап 2; 0,016 г, 0,053 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,01102 мл, 0,006329 ммоль) в етанолі (0,4 мл) дуфлегмували під азотом протягом ночі. Суміш випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2 і отримали продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{18}FN_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 437,1$ ; Знайдено: 437,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  8,74 (1H, м), 8,16 (1H, с), 7,46 (1H, м), 7,20–7,13 (7H, м), 5,18 (1H, м), 2,66 (3H, с), 1,33 (3H, д, J = 6,9 Гц) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 282 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  -74,0, -114,0 ppm.

Приклад 12. 6-(3,5-Дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,10 г, 0,318 ммоль) і (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (60,3 мг, 0,382 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію (40,5 мг, 0,382 ммоль) у воді (0,38 мл) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (18,4 мг, 0,0159 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 40% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (42 мг, 38,0%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 348,1$ ; Знайдено: 348,2.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

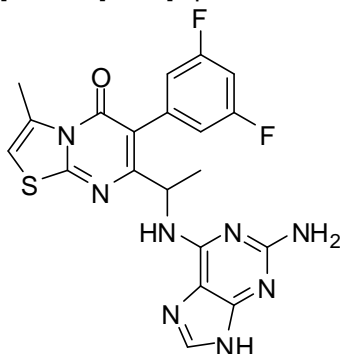
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,042 г, 0,12 ммоль) в тетрагідрофурані (0,3 мл) і воді (0,0873 мл) додали 1,0 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,14 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували протягом 1 години. До суміші додали EtOAc, і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили

над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі (36 г, 92,7%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$ :  $m/z = 322,1$ ; Знайдено: 322,3.

Етап 3. 6-(3,5-Дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

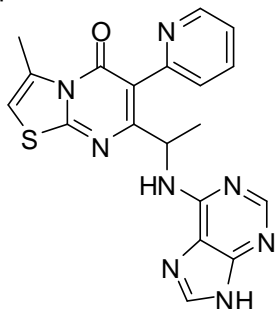
Суміш 6-бром-9Н-пурину (0,01258 г, 0,006320 ммоль), 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,017 г, 0,053 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,011 мл, 0,006329 ммоль) в етанолі (0,4 мл) дуфлегмували під азотом протягом ночі. Суміш концентрували при зниженому тиску, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2 і отримали продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 440,1$ ; Знайдено: 440,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  8,55 (1H, м), 8,39 (2H, м), 7,29 (1H, м), 7,15–7,11 (3H, м), 5,17 (1H, м), 2,64 (3H, д,  $J = 1,2$  Гц), 1,42 (3H, д,  $J = 6,9$  Гц) ppm.

Приклад 13. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш 2-аміно-6-бромпурину (0,01436 г, 0,006712 ммоль), 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (із приклада 12, етап 2; 0,018 г, 0,056 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,01171 мл, 0,006722 ммоль) в етанолі (0,4 мл) дуфлегмували під азотом протягом ночі. Суміш випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ при рН 2 і отримали продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{17}F_2N_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 455,1$ ; Знайдено: 455,3.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) для солі ТФК:  $\delta$  8,74 (1H, м), 8,16 (1H, с), 7,26–7,06 (6H, м), 5,16 (1H, м), 2,66 (3H, д,  $J = 1,2$  Гц), 1,36 (3H, д,  $J = 6,9$  Гц) ppm.

Приклад 14. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-піридин-2-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-піридин-2-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

Суміш 2-(трибутилстанніл)піридину (Aldrich, 0,176 г, 0,382 ммоль), 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (із приклада 8, етап 3; 0,10 г, 0,318 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладію (0) (0,0184 г, 0,0159 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) нагрівали при 65 °С протягом ночі. Після охолодження й погашення насиченим розчином хлориду амонію отриману суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, промили насиченим сольовим розчином, висушили й випарили до сухості. Залишок очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 100% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (13 мг, 13%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{14}H_{13}N_6OS(M+H)^+$ :  $m/z = 313,1$ ; Знайдено: 313,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-піридин-2-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

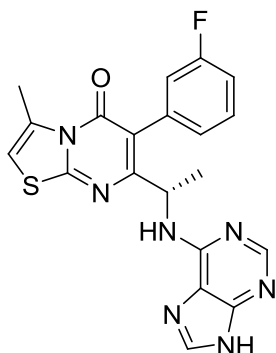
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-піридин-2-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,012 г, 0,039 ммоль) в тетрагідрофурані (0,1 мл) і воді (0,0285 мл) додали 1,0 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,047 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували протягом 1 години. До суміші додали EtOAc, і двічі екстрагували суміш 1 н.

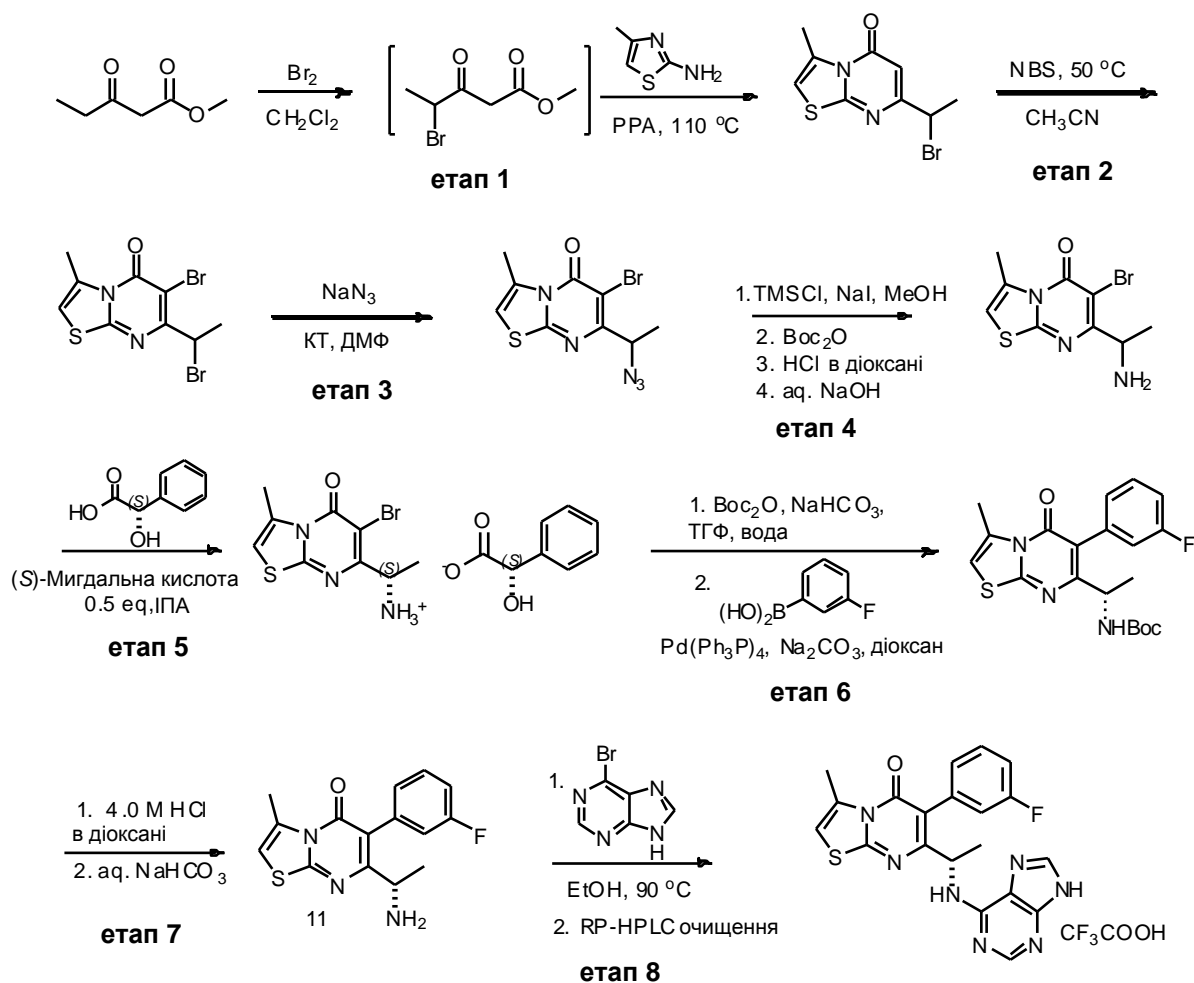
розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{14}H_{15}N_4OS(M+H)^+$ :  $m/z = 287,1$ ;  
 5 Знайдено: 287,0.

Етап 3. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-піридин-2-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

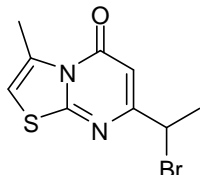
Суміш 6-бром-9Н-пурину (9,300 мг, 0,004673 ммоль), 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-піридин-2-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (11 мг, 0,039 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (8,152 мкл, 0,004680 ммоль) в етанолі (0,3 мл) дуфлегмували під азотом протягом ночі. Суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ (елююючи градієнтом метанол/вода, що містить 1% ТФК) і отримали продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{19}H_{17}N_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 405,1$ ; Знайдено: 405,3.

Приклад 15. (S)-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он





#### Етап 1. 7-(1-Бромметил)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



- 5 Розчин метилового ефіру 3-оксопентанової кислоти (12,5 г, 96,0 ммоль) у метиленхлориді (50 мл) остудили на водно-крижаній бані. Випускний отвір колби з'єднали з уловлювачем NaOH. По краплях, протягом 20 хвилин додали бром (5,19 мл, 101 ммоль) у метиленхлориді (10 мл, 200 ммоль), і залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом ночі. Реакційну суміш продули азотом протягом 30 хвилин, а потім концентрували до одержання маслянистої речовини. Цю маслянисту речовину використовували на наступному етапі без додаткового очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 4,89 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 1,64 (д, J = 6,7 Гц, 3H).
- 10

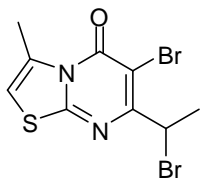
- У тригорлу колбу, з'єднану з конденсатором, термометром і подачею азоту, помістили поліфосфорну кислоту (50,0 г, 458 ммоль). Колбу нагріли до ~ 70 °С, щоб рідина легко перемішувалася. Невеликими частинами при перемішуванні додали 4-метил-1,3-тіазол-2-амін (10,0 г, 87,6 ммоль). Внутрішню температуру повільно підвищили до 78 °С при перемішуванні. Потім у колбу піпеткою додали отриману неочищену маслянисту речовину й нагріли суміш до 110 °С під азотом. Через 6 годин нагрівання аналіз ВЕРХ показав, що реакція завершена.
- 15

- Реакційну суміш остудили до ~ 35 °С. Додали воду (70 мл) і EtOAc (200 мл). Суміш перемішували до повного розчинення твердої речовини. Відокремили органічний шар. Водний шар екстрагували EtOAc (200 x 2 мл). Об'єднані органічні екстракти промили 1 н. водяним розчином HCl (40 мл x 2) з насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (50 мл x 2) і насиченим сольовим розчином (30 мл). Органічний шар висушили й концентрували, отримали 7-(1-бромметил)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он у вигляді твердої жовтої речовини (11,8 г, 49,3%).
- 20



Розрахункове значення РХМС для  $C_9H_{10}BrN_2OS(M+H)^+$ :  $m/z$  274,96, 272,96; Знайдено: 274,75, 272,75.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,05 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,17 (к,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,85 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

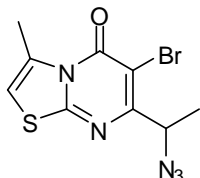
Етап 2. 6-Бром-7-(1-бромметил)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



5

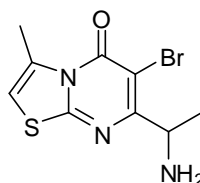
Суспензію 7-(1-бромметил)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (13,2 г, 48,3 ммоль) в ацетонітрилі перемішували під азотом до одержання прозорого розчину. Потім додали N-бромсукцинімід (9,891 г, 55,57 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 50 °С. Через 20 хвилин аналіз ВЕРХ показав, що реакція завершена. Додали розчин сульфату натрію (3,046 г, 24,16 ммоль) у воді (50 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Повільно додали воду (200 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім відфільтрували. Тверду речовину промили водою (100 мл x 3) і висушили для отримання 6-бром-7-(1-бромметил)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону у вигляді бруднувато-білої твердої речовини (15,61 г, 91%). Розрахункове значення РХМС для  $C_9H_9Br_2N_2OS(M+H)^+$ :  $m/z$  352,87, 354,87; Знайдено: 352,65, 354,60.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,15 (к,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 5,51 (к,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 2,66 (д,  $J = 1,2$  Гц, 3H), 1,90 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

Етап 3. 7-(1-Азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До суспензії 6-бром-7-(1-бромметил)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (6,85 г, 19,4 ммоль) в N,N-диметилформаміді (30,1 мл) додали азид натрію (1,45 г, 22,4 ммоль). Суміш повільно стала прозорою через 5-10 хвилин. Через 50 хвилин по краплях при перемішуванні додали розчин бікарбонату натрію (4,7 г, 56 ммоль) у воді (90 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім твердий осад відфільтрували. Потім тверду речовину промили водою (30 мл x 3) і висушили для отримання 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону у вигляді бруднувато-білої твердої речовини (5,94 г, 97,2%). Розрахункове значення РХМС для  $C_9H_9BrN_5OS(M+H)^+$ :  $m/z$  313,96, 315,96; Знайдено: 313,75, 315,75.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,15 (к,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 4,83 (к,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 2,67 (д,  $J = 1,4$  Гц, 3H), 1,48 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

Етап 4. 7-(1-Аміноетил)-6-бром-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



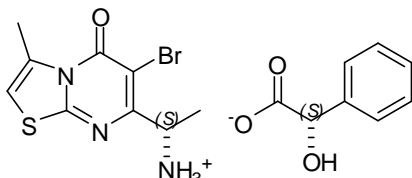
7-(1-Азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он (22,6 г, 71,9 ммоль) змішали з метанолом (200 мл). Додали йодид натрію (64,7 г, 432 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. У метанолі (29,1 мл) розчинили хлортриметилсілан (54,8 мл, 432 ммоль) і по краплях додали протягом 10 хвилин при 5-25 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Дані аналізів ВЕРХ і ТШХ показали, що реакція завершена. Реакційну суміш погасили додаванням розчину тіосульфату натрію (69,4 г, 439 ммоль) у воді (259 мл) при збереженні температури бані 5-25 °С. Утворилася велика кількість твердої речовини, а рН суміші склав 3. Суміш перемішували при 0-5 °С протягом 30 хвилин. рН довели до значення 11 за допомогою 3 н. водяного розчину гідроксиду натрію (85 мл).

Для полегшення очищення й виділення продукту отримали N-трет-бутоксікарбонильне похідне продукту. До суміші додали ди-трет-бутилдкарбонат (28,3 г, 129 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Дані ВЕРХ показали, що невелика кількість аміну не прореагувало. Додали додаткову кількість ди-трет-бутилдкарбонату (10,0 г,

45,8 ммоль), а потім 3 н. водяний розчин гідроксиду натрію (15 мл) для досягнення pH 11. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (150 мл х 3). Органічний розчин, що містить N-трет-бутоксикарбонильне похідне продукту, висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок додали до 4 М розчину хлороводню в 1,4-діоксані (206 мл, 824 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Дані ВЕРХ показали, що зняття захисту N-трет-бутоксикарбонілу завершено. Солянокислу сіль продукту відокремили фільтрацією, тверду речовину промили МТБЕ, висушили усмоктувальною фільтрацією протягом 1 години, і отримали 7-(1-аміноетил)-6-бром-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону гідрохлорид (25,1 г) у вигляді пурпурного порошку.

Солянокислу сіль розчинили у воді (50 мл) і додали 50% розчин гідроксиду натрію (близько 5 мл) до досягнення pH 11. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Продукт, що випав в осад, відокремили фільтрацією. Вологу тверду речовину промили водою (10 мл) і висушили на фільтрі під вакуумом протягом 18 годин, отримали 7-(1-аміноетил)-6-бром-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он (18,8 г, 65,2 ммоль, вихід 90,7%) у вигляді жовтого порошку. Розрахункове значення РХМС для  $C_9H_{11}BrN_3OS$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z 287,97, 289,97; Знайдено: 287,75, 289,75. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,08 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 4,19 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 2,65 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Етап 5. (S)-1-(6-бром-3-метил-5-оксо-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-7-іл)етанамінія (S)-2-гідрокси-2-фенілацетат



7-(1-Аміноетил)-6-бром-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он (18,8 г, 65,2 ммоль) розчинили в ізопропанолі (375 мл) при дефлегмуванні, а потім до розчину аміну по краплях, за 35 хвилин додали (S)-(+)-мигдальну кислоту (4,84 г, 31,8 ммоль) в ізопропанолі (375 мл). Реакційну суміш залишили прохолоджуватися приблизно до 72 °С і спостерігали утворення твердого осаду. Суспензію остудили до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години. Твердий продукт зібрали фільтрацією. Вологий осад на фільтрі промили ізопропанолом (100 мл) і висушили на усмоктувальному фільтрі протягом 1 години, отримали продукт (S)-1-(6-бром-3-метил-5-оксо-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-7-іл)етанамінія (S)-2-гідрокси-2-фенілацетат (11,9 г) у вигляді твердої білої речовини. Аналіз хіральної ВЕРХ виконали на 5 мікронній колонці Lux Cellulose-2, 4,6 x 250 мм, використовуючи суміш 60% етанолу/40% гексанів у якості рухливої фази при швидкості потоку 1 мл/хв. Основний енантіомер елюювали при часі втримання 11,21 хв. (99,0% площі). Неосновний енантіомер елюювали при часі втримання 14,31 хв. (0,96% площі). Енантіомерний надлишок заданого продукту склав 98,08%.

Продукт чистотою 98,08% е.н. (11,9 г) суспендували в ізопропанолі (750 мл) і нагрівали з дефлегматором протягом 30 хвилин. Суспензію остудили до кімнатної температури при перемішуванні. Тверду речовину зібрали фільтрацією. Вологу тверду речовину промили ізопропанолом (100 мл) і висушили на усмоктувальному фільтрі протягом 18 годин, отримали 10,9 г твердої білої речовини. У результаті хіральної ВЕРХ по описаному вище способі отримали продукт із е.н. 98,48%.

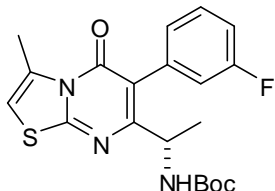
Продукт із е.н. 98,48% (10,9 г) перемішували в розчині карбонату натрію (3,9 г, 37 ммоль) у воді (100 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тверду вільну основу зібрали фільтрацією, промили водою (20 мл) і висушили на фільтрі з усмоктуванням протягом 2 годин, отримали злегка вологий осад на фільтрі (13 г). Вологу тверду речовину розчинили в ізопропанолі (325 мл) з дефлегматором, і до розчину вільної основи по краплях, протягом 20 хвилин додали розчин (S)-(+)-мигдальної кислоти (3,613 г, 23,75 ммоль) в ізопропанолі (325 мл). Розчин остудили до кімнатної температури при перемішуванні. Твердий продукт зібрали фільтрацією, промили ізопропанолом (100 мл) і висушили на усмоктувальному фільтрі протягом 48 годин, отримали чистий продукт (S)-1-(6-бром-3-метил-5-оксо-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-7-іл)етанамінія (S)-2-гідрокси-2-фенілацетат (8,4 г, 19,08 ммоль, вихід 29,3%) у вигляді твердої білої речовини. Е.н. цього зразка склав 100%, оскільки не було виявлено неосновного енантіомеру (час утримання = 14,31 хвилин). Розрахункове значення РХМС для вільної основи  $C_9H_{11}BrN_3OS$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z 289,97, 287,97; Знайдено: 289,75, 287,75. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,22 (дд, J = 7,1, 7,5 Гц, 2H), 7,16 (м, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,47 (к, J = 6,9 Гц,

1H), 2,68 (д, J = 1,1 Гц, 3H), 1,31 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Для визначення абсолютної стереохімії продукту зразок сублімували приблизно при 105 °С для отримання безбарвних голок, придатних для рентгенівського аналізу кристалічної структури. У результаті дослідження встановили, що абсолютною конфігурацією вуглецю, що

несе амінну групу (С-8), є S (див. приклад 16 і фігуру 1).

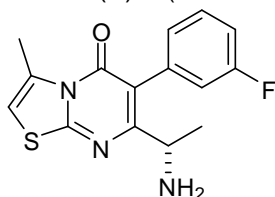
Етап 6. (S)-трет-Бутил 1-(6-(3-фторфеніл)-3-метил-5-оксо-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-7-іл)етилкарбамід



(S)-1-(6-Бром-3-метил-5-оксо-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-7-іл)етанамінію (S)-2-гідрокси-2-фенілацетат (4,93 г, 11,2 ммоль) розчинили в ТГФ (100 мл) і воді (33 мл). Додали ди-трет-бутилдікарбонат (3,03 г, 13,9 ммоль), а потім бікарбонат натрію (1,88 г, 22,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, коли дані аналізу ВЕРХ показали, що реакція майже завершена. Потім додали додаткову кількість ди-трет-бутилдікарбонату (0,49 г, 2,24 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. За даними аналізу ВЕРХ реакція завершилася. Реакційну суміш розбавили водою (100 мл) і екстрагували з етилацетатом (2 x 100 мл). Розчин етилацетату концентрували й отримали (S)-трет-бутил 1-(6-бром-3-метил-5-оксо-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-7-іл)етилкарбамат (5,46 г, 14,1 ммоль, вихід 126%), що використовували для наступної реакції сполуки Сузуки без додаткового очищення.

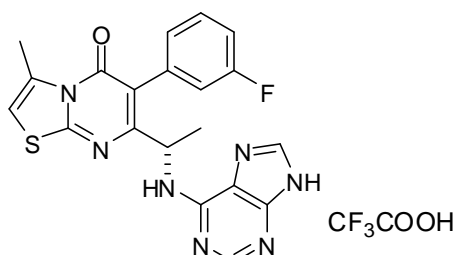
(S)-трет-Бутил 1-(6-бром-3-метил-5-оксо-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-7-іл)етилкарбамат (5,46 г, 14,1 ммоль) і (3-фторфеніл)боронову кислоту (2,95 г, 21,1 ммоль) суспендували в 1,4-діоксані (110 мл). До суміші додали розчин карбонату натрію (4,47 г, 42,2 ммоль) у воді (27 мл), а потім каталізатор тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,81 г, 0,70 ммоль). Реакційну суміш дегазували й нагрівали під азотом при 100 °С протягом 16 годин. Аналіз ВЕРХ показав, що вихідний матеріал витрачений. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури й додали воду (100 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Етилацетатний розчин промили насиченим водяним розчином бікарбонату натрію (100 мл), висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували при зниженому тиску для отримання залишку. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 1-50% суміш етилацетату в гексані в якості елюєнту, отримали (S)-трет-бутил 1-(6-(3-фторфеніл)-3-метил-5-оксо-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-7-іл)етилкарбамат (4,34 г, 10,8 ммоль, 76%) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{23}FN_3O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 404,1; Знайдено 404,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,48 (ddd, J = 8,1, 7,8, 6,2 Гц, 1H), 7,18 (м, 3H), 7,05 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,41 (м, 1H), 2,66 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,13 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Етап 7. (S)-7-(1-Аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[3,2-a]піримідин-5-он



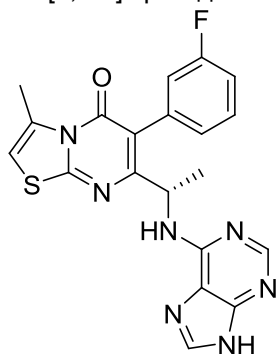
(S)-трет-Бутил 1-(6-(3-фторфеніл)-3-метил-5-оксо-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-7-іл)етилкарбамат (4,15 г, 10,3 ммоль) розчинили в 4,0 М розчині хлороводню в 1,4-діоксані (25,7 мл, 102,8 ммоль), і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Аналіз ВЕРХ показав, що реакція завершена. До розчину додали воду (10 мл), а потім 3 н. водяний розчин гідроксиду натрію при 0-5 °С до рН 10. Водну суміш екстрагували етилацетатом (2 x 30 мл). Етилацетатний розчин висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували при зниженому тиску, отримали (S)-7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он (3,30 г, 10,88 ммоль, вихід 103%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{15}FN_3OS$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 304,08; Знайдено 303,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (ddd, J = 8,1, 7,9, 5,9 Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,04 (к, J = 1,1 Гц, 1H), 3,57 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 2,64 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Етап 8. (S)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-5-ону трифторацетат



(S)-7-(1-Аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он (2,30 г, 7,58 ммоль), 6-бром-9Н-пурин (2,716 г, 13,65 ммоль), N,N-диізопропілетиламін (6,60 мл, 37,9 ммоль) розчинили в етанолі (15 мл), і отриману суміш нагрівали з дефлегматором під атмосферою азоту протягом 17 годин. По даним ВЕРХ реакція була завершена. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для отримання залишку. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елювання, починаючи від 100% ДХМ зі збільшенням полярності до 25% суміші ДХМ/MeOH/водн. NH<sub>4</sub>OH (100:5:0,5, об./об./об.) у ДХМ. Після сілікагелевої хроматографії отримали 2,1 г неочищеного продукту. Неочищений продукт додатково очистили препаративної оборотно-фазової ВЕРХ, використовуючи 0,1% розчин ТФК у воді й ацетонітриле у якості рухливої фази при швидкості потоку 60 мл/хв., на колонці SunFire C18, 5 мкм, 30 x 100 мм. Після ліофілізування отримали чистий (S)-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат (сіль трифтороцтової кислоти) (1,86 г, 3,47 ммоль, вихід 45,8%) у вигляді твердої білої речовини. Розрахункове значення РХМС для вільної основи C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>7</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 422,1; Знайдено: 422,0. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (ш. с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 5,23 (м, 1H), 2,65 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 164,0, 162,1 (J<sub>CF</sub> = 244,9 Гц), 160,5, 160,3, 150,9, 147,6, 147,5, 144,4, 135,9, 135,9, 130,2 (J<sub>CF</sub> = 8,3 Гц), 126,9, 117,4 (J<sub>CF</sub> = 22,6 Гц), 116,1, 114,8 (J<sub>CF</sub> = 21,5 Гц), 111,1, 107,8, 48,5, 19,6, 18,0. Оборотно-Фазова аналітична ВЕРХ показала чистоту при 99,8% площі. Аналіз хіральної ВЕРХ виконали на колонці Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мікрон, використовуючи в якості елюєнта суміш 60% етанолу/40% гексанів при швидкості потоку 0,5 мл/хв. Пік заданого енантіомеру, (S)-7-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону, спостерігали при часі втримання 21,171 хв. (99,1% площі). Неосновний пік побічного енантіомеру (R)-7-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону, спостерігали при часі втримання 13,358 хв. (0,9% площі). Енантіомерній надлишок заданого енантіомеру склав 98,2%.

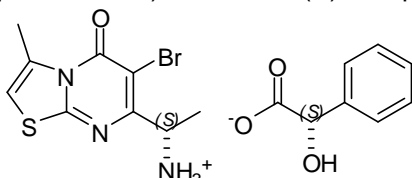
Приклад 15А. 15А. (S)-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш (S)-7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (108,2 г, 357 ммоль), 6-хлорпурину (71,73 г, 464,1 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіні (74,6 мл, 428,4 ммоль) в 1-бутанолі (952 мл) дегазували продуванням азоту протягом 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при 105 °С під азотом протягом 15 годин, коли дані ВЕРХ показали витрату аміну. Реакційну суміш охлудили до кімнатної температури, а потім обробили водою (200 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску й отримали маслянистий залишок, залишок обробили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 мл) і отримали коричнюватий прозорий розчин. Отриманий розчин промили 2,5% водяним розчином карбонату натрію (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 250 мл x 2), і концентрували органічний шар при зниженому тиску, отримали неочищений заданий продукт у вигляді твердої коричнюватої речовини. Розчин неочищеного заданого продукту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> абсорбували на силікагелі (300 г), і висушений силікагель помістили у флеш-колонку. Флеш-колонку елюювали чистим CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і сумішшю CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH і водяний розчини

NH<sub>4</sub>OH (2000:10%5), отримали чистий заданий продукт. Фракції, що містять чистий заданий продукт, об'єднали й концентрували при зниженому тиску. Отриману жовтувату тверду речовину (90,3 г) розчинили в суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і метанолі (500 : 50 мл). Отриманий розчин обробили етилацетатом (900 мл), і отриману суміш дистилювали до досягнення температури внутрішнього розчину 68 °С. Потім суміш остудили до кімнатної температури, а потім до 0 - 5 °С протягом 1 години. Тверді речовини зібрали фільтрацією, промили холодним етилацетатом (100 мл) і висушили протягом ночі на фільтрі під вакуумом, отримали (S)-7-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он (89,5 г, вихід 59,4%, е.н. 99,4%) у вигляді світлої жовтуватої твердої речовини. Розрахункове значення РХМС для вільної основи C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 422,1; Знайдено: 422,0; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (с, 1H), 7,99 (ш. с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 3H), 6,8 (м, 1 H), 6,42 (с, 1H), 5,52 (ш. с, 1H), 2,79 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Приклад 16. Рентгенівська кристалографія (S)-1-(6-бром-3-метил-5-оксо-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-7-іл)етанамінію (S)-2-гідрокси-2-фенілацетату (із приклада 15, етап 5)



Для визначення абсолютної стереохімії продукту із приклада 15, етап 5, зразок сублімували приблизно при 105 °С для отримання безбарвних голок, придатних для рентгенівського аналізу кристалічної структури. У результаті дослідження встановили, що абсолютною конфігурацією вуглецю, що несе амінну групу (C-8), є S.

ОТРИМАННЯ ДАНИХ: Система Bruker SMART APEX-II CCD, випромінювання MoK $\alpha$ , стандартна фокусуєча трубка, анодний порошок = 50 кВ x 42 мА, відстань від кристала до пластини = 5,0 см, 512 x 512 піксель/кадр, центр пучка = (256,13,253,14), загальна кількість кадрів = 1081, осциляція/кадр = 0,50°, витримка/кадр = 300,1 сек/кадр, інтеграція SAINT, hkl min/max = (-4, 7, -14, 14, -31, 35), уведення даних в shelx = 11285, кількість унікальних даних = 3870, діапазон два-тета = від 3,82 до 53,64°, повнота для два-тета 53,64 = 99,70%, R(int- $\sigma$ ) = 0,0908, застосування виправлення SADABS.

РІШЕННЯ Й УТОЧНЕННЯ: Структуру встановили з використанням XS(Shelx1), уточнення виконали з використанням пакета програмного забезпечення shelx1, уточнення за допомогою повноматричного методу найменших квадратів на F<sup>2</sup>, коефіцієнти розсіювання з Вих. табл. тому C, таблиці 4.2.6.8 і 6.1.1.4, кількість даних = 3870, кількість обмежень = 0, кількість параметрів = 309, відношення дані/параметри = 12,52, критерій згоди на F<sup>2</sup> = 0,99, індекси R[I > 4сигма(I)] R1 = 0,0455, wR2 = 0,0674, індекси R(всі дані) R1 = 0,1059, wR2 = 0,0825, максимальне розходження між піком і отвором = 0,420 і -0,863 е/Å<sup>3</sup>, поліпшений параметр Флека = 0,025(11). Всі атоми водню виявлені з різницевого відображення й повністю уточнені.

ДАНІ КРИСТАЛА: C17 H18 Br N3 O4 S, із сублімації при 105 °С, безбарвний, голчастий, ~0,160 x 0,020 x 0,020 мм, орторомбічний, P212121, a = 5,5572(18) Å, b = 11,547(4) Å, c = 28,207(10) Å, Об. = 1810,1(11) Å<sup>3</sup>, Z = 4, T = -100.°С, формульна вага = 440,31, щільність = 1,616 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$ (Mo) = 2,41 мм<sup>-1</sup>.

РЕЗУЛЬТАТИ: У цьому дослідженні встановили структуру C17,H18,N3,O4,S1,Br1 для продукту із приклада 15, етап 5. Асиметрична одиниця містить одну з кожних молекул, показаних на фігурі 1 з термічними еліпсоїдами, зображеними для ступеня ймовірності 50%. Передбачена структура була підтверджена. Молекули утворюють нескінченний ланцюжок, зв'язаний через водень NH3, уздовж осі a, що є віссю голки, як показано на фігурі 2. Установили, що абсолютною конфігурацією є S на C8 і на C16, на підставі уточнення параметра Флека = 0,02 (5). Конфігурацією C16 є S.

**Таблиця А1. Атомні координати ( $\times 10^4$ ) і еквівалентні ізотропні параметри зсуву ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).  $U(\text{екв.})$  визначена як одна третина від проекції ортогоналізованого тензора  $U_{ij}$ .**

	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>U(екв.)</b>	
Br(1)	5816(1)	1172(1)	1875(1)	34(1)	
S(1)	-2800(2)		-1679(1)	1030(1)	28(1)
O(1)	2992(7)	-875(4)	2278(1)	48(1)	
O(2)	-1818(7)		-1946(3)	-193(1)	33(1)
O(3)	-1693(5)		1147(3)	-24(1)	27(1)
O(4)	-4576(7)		-176(3)	77(1)	32(1)
N(1)	285(6)	-1133(4)	1670(1)	22(1)	
N(2)	444(8)	26(3)	965(2)	25(1)	
N(3)	2679(10)	1576(4)	395(2)	23(1)	
C(1)	2242(9)	648(4)	1173(2)	20(1)	
C(2)	3198(8)	351(4)	1606(2)	22(1)	
C(3)	2267(10)	-571(4)	1891(2)	29(1)	
C(4)	-474(9)	-820(4)	1219(2)	20(1)	
C(5)	-1135(9)		-2023(4)	1878(2)	25(1)
C(6)	-2805(11)	-2394(5)	1565(2)	26(1)	
C(7)	-807(18)		-2456(6)	2365(2)	41(2)
C(8)	2920(10)	1736(4)	917(2)	23(1)	
C(9)	1254(13)	2703(5)	1078(3)	32(2)	
C(10)	-755(11)		-530(4)	-802(2)	21(1)
C(11)	-2631(10)	-858(4)	-1102(2)	26(1)	
C(12)	-2597(11)	-528(5)	-1570(2)	28(1)	
C(13)	-732(12)		127(4)	-1755(2)	31(1)
C(14)	1149(11)	434(5)	-1457(2)	31(1)	
C(15)	1156(10)	102(4)	-981(2)	26(1)	
C(16)	-926(12)		-817(4)	-274(2)	24(1)
C(17)	-2506(10)	130(4)	-50(2)	23(1)	

**Таблиця А2. Довжини зв'язків [А] і кути (град)**

Br(1)-C(2)	1,896(5)
S(1)-C(4)	1,714(5)
S(1)-C(6)	1,719(6)
O(1)-C(3)	1,215(6)
O(2)-C(16)	1,413(6)
O(3)-C(17)	1,260(6)
O(4)-C(17)	1,256(6)
N(1)-C(4)	1,387(6)
N(1)-C(3)	1,422(6)
N(1)-C(5)	1,423(6)
N(2)-C(4)	1,314(6)
N(2)-C(1)	1,362(6)
N(3)-C(8)	1,489(6)
C(1)-C(2)	1,375(7)
C(1)-C(8)	1,497(7)
C(2)-C(3)	1,431(7)
C(5)-C(6)	1,350(8)
C(5)-C(7)	1,474(8)
C(8)-C(9)	1,521(8)
C(10)-C(15)	1,385(8)
C(10)-C(11)	1,395(7)
C(10)-C(16)	1,529(7)
C(11)-C(12)	1,375(7)
C(12)-C(13)	1,385(8)
C(13)-C(14)	1,388(8)
C(14)-C(15)	1,394(8)
C(16)-C(17)	1,538(7)
C(4)-S(1)-C(6)	90,4(3)
C(4)-N(1)-C(3)	121,2(4)
C(4)-N(1)-C(5)	113,4(4)
C(3)-N(1)-C(5)	125,4(4)
C(4)-N(2)-C(1)	116,3(5)
N(2)-C(1)-C(2)	122,2(5)
N(2)-C(1)-C(8)	114,8(5)
C(2)-C(1)-C(8)	122,7(5)
C(1)-C(2)-C(3)	123,0(5)
C(1)-C(2)-Br(1)	121,9(4)
C(3)-C(2)-Br(1)	115,1(4)
O(1)-C(3)-N(1)	121,2(5)
O(1)-C(3)-C(2)	126,8(5)
N(1)-C(3)-C(2)	111,9(5)
N(2)-C(4)-N(1)	125,1(5)
N(2)-C(4)-S(1)	123,6(4)
N(1)-C(4)-S(1)	111,3(3)
C(6)-C(5)-N(1)	110,0(5)
C(6)-C(5)-C(7)	125,9(5)

N(1)-C(5)-C(7)	124,1(5)
C(5)-C(6)-S(1)	114,8(5)
N(3)-C(8)-C(1)	110,5(4)
N(3)-C(8)-C(9)	109,4(5)
C(1)-C(8)-C(9)	108,6(4)
C(15)-C(10)-C(11)	119,6(5)
C(15)-C(10)-C(16)	121,2(5)
C(11)-C(10)-C(16)	119,1(5)
C(12)-C(11)-C(10)	119,8(5)
C(11)-C(12)-C(13)	121,5(6)
C(12)-C(13)-C(14)	118,4(5)
C(13)-C(14)-C(15)	121,0(5)
C(10)-C(15)-C(14)	119,6(5)
O(2)-C(16)-C(10)	112,3(4)
O(2)-C(16)-C(17)	113,0(5)
C(10)-C(16)-C(17)	106,3(4)
O(4)-C(17)-O(3)	125,1(5)
O(4)-C(17)-C(16)	116,1(5)
O(3)-C(17)-C(16)	118,8(5)



Таблиця А3. Параметри анізотропного зсуву ( $A^2 \times 10^3$ ) (для створення еквівалентних атомів використовувалися симетричні трансформації). Експонента фактору анізотропного зсуву приймає вид:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	27(1)	40(1)	36(1)	-4(1)	-6(1)	-9(1)
S(1)	27(1)	24(1)	33(1)	2(1)	-5(1)	-7(1)
O(1)	54(3)	56(3)	33(3)	9(2)	-21(2)	-11(2)
O(2)	41(3)	13(2)	46(3)	3(2)	6(2)	4(2)
O(3)	33(2)	14(2)	35(2)	5(2)	-7(1)	0(2)
O(4)	31(3)	21(2)	44(3)	-1(2)	8(2)	0(2)
N(1)	22(2)	22(2)	21(2)	1(2)	-3(2)	-3(2)
N(2)	26(3)	21(2)	26(3)	5(2)	-2(2)	0(2)
N(3)	27(3)	22(3)	19(3)	4(2)	3(2)	-8(2)
C(1)	16(3)	19(3)	26(3)	-4(2)	0(2)	-3(2)
C(2)	13(3)	23(3)	29(3)	1(3)	1(2)	-2(2)
C(3)	29(3)	31(3)	27(3)	-1(3)	-5(3)	2(3)
C(4)	23(3)	17(3)	20(3)	4(2)	0(2)	1(2)
C(5)	26(3)	22(3)	29(3)	11(3)	6(3)	-2(2)
C(6)	22(3)	17(3)	40(4)	4(3)	0(3)	-4(3)
C(7)	56(5)	36(4)	31(4)	11(3)	1(4)	-2(4)
C(8)	23(3)	21(3)	26(3)	-7(3)	-4(2)	-4(2)
C(9)	34(5)	21(3)	41(5)	-3(3)	6(3)	-9(3)
C(10)	23(3)	17(3)	23(3)	1(2)	6(3)	9(3)
C(11)	26(3)	22(3)	31(4)	1(3)	3(3)	-6(3)
C(12)	26(3)	19(3)	38(4)	-7(3)	-4(3)	11(3)
C(13)	37(3)	22(3)	32(4)	3(2)	5(3)	8(3)
C(14)	22(4)	25(3)	45(4)	8(3)	10(3)	0(3)
C(15)	27(3)	20(3)	33(3)	-1(3)	7(3)	6(3)
C(16)	30(3)	10(3)	31(3)	-2(2)	1(3)	3(3)
C(17)	29(3)	18(3)	22(3)	1(2)	-3(3)	6(3)

**Таблиця А4. Водневі координати ( $\times 10^4$ ) і ізотропні параметри зсуву ( $A^2 \times 10^3$ ).**

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>U(екв.)</u>
H(2)	-3600(200)	-1860(80)	-110(30)	160(40)
H(3)	4250(110)	910(50)	254(19)	59(17)
H(3A)	1260(150)	1240(60)	310(20)	80(20)
H(3B)	2910(100)	2160(50)	266(19)	27(18)
H(6)	-3610(100)	-2890(40)	1579(18)	25(18)
H(7)	-2240(160)	-3020(80)	2480(30)	120(30)
H(7A)	-1360(90)	-1900(50)	2583(17)	30(17)
H(7B)	640(120)	-2750(50)	2426(19)	41(19)
H(8)	4800(80)	1970(40)	1003(17)	28(15)
H(9)	2070(100)	3440(50)	950(20)	56(19)
H(9A)	1570(110)	2790(50)	1430(20)	60(20)
H(9B)	-210(100)	2520(50)	1035(19)	34(19)
H(11)	-3890(80)	-1350(40)	-963(14)	16(12)
H(12)	-3720(100)	-740(50)	-1780(20)	60(20)
H(13)	-670(100)	380(40)	-2129(18)	40(15)
H(14)	2390(110)	910(50)	-1573(18)	45(17)
H(15)	2710(120)	320(50)	-760(20)	70(20)
H(16)	780(100)	840(40)	-125(18)	50(16)

**Таблиця А5. Торсіонні кути [град.].**

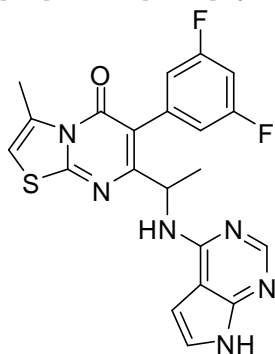
C(4)-N(2)-C(1)-C(2)	5,5(7)
C(4)-N(2)-C(1)-C(8)	-168,8(4)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-5,2(8)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	168,7(5)
N(2)-C(1)-C(2)-Br(1)	176,5(4)
C(8)-C(1)-C(2)-Br(1)	-9,6(7)
C(4)-N(1)-C(3)-O(1)	-177,1(5)
C(5)-N(1)-C(3)-O(1)	4,4(8)
C(4)-N(1)-C(3)-C(2)	3,3(7)
C(5)-N(1)-C(3)-C(2)	-175,2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-179,0(5)
Br(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-0,7(8)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	0,6(7)
Br(1)-C(2)-C(3)-N(1)	179,0(3)
C(1)-N(2)-C(4)-N(1)	-1,5(7)
C(1)-N(2)-C(4)-S(1)	178,2(4)
C(3)-N(1)-C(4)-N(2)	-3,0(7)
C(5)-N(1)-C(4)-N(2)	175,6(5)
C(3)-N(1)-C(4)-S(1)	177,2(4)
C(5)-N(1)-C(4)-S(1)	-4,1(5)
C(6)-S(1)-C(4)-N(2)	-177,2(5)
C(6)-S(1)-C(4)-N(1)	2,5(4)
C(4)-N(1)-C(5)-C(6)	3,8(6)
C(3)-N(1)-C(5)-C(6)	-177,6(5)
C(4)-N(1)-C(5)-C(7)	-175,8(6)
C(3)-N(1)-C(5)-C(7)	2,8(8)
N(1)-C(5)-C(6)-S(1)	-1,8(6)
C(7)-C(5)-C(6)-S(1)	177,7(5)
C(4)-S(1)-C(6)-C(5)	-0,4(5)
N(2)-C(1)-C(8)-N(3)	-34,3(6)
C(2)-C(1)-C(8)-N(3)	151,4(5)
N(2)-C(1)-C(8)-C(9)	85,7(6)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	-88,6(6)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1,5(8)
C(16)-C(10)-C(11)-C(12)	174,9(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0,0(8)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1,0(8)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0,6(8)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	1,9(8)
C(16)-C(10)-C(15)-C(14)	-174,4(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-0,9(8)
C(15)-C(10)-C(16)-O(2)	-141,3(5)
C(11)-C(10)-C(16)-O(2)	42,3(7)
C(15)-C(10)-C(16)-C(17)	94,7(6)
C(11)-C(10)-C(16)-C(17)	-81,7(6)
O(2)-C(16)-C(17)-O(4)	-15,1(7)

C(10)-C(16)-C(17)-O(4) 108,4(5)

O(2)-C(16)-C(17)-O(3) 167,6(4)

C(10)-C(16)-C(17)-O(3) -68,9(6)

Приклад 17. 6-(3,5-Дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(7Н-пірроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

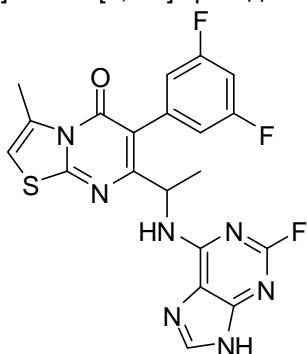


5

Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону гідрохлориду (0,030 г, 0,084 ммоль), 4-хлорпірроло[2,3-d]піримідину (0,013 г, 0,084 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,044 мл, 0,25 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,2 мл) нагрівали при 100 °С у закритій пробірці протягом трьох днів. Отриману суміш очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 439,1; Знайдено: 439,1.

10

Приклад 18. 6-{3,5-Дифторфеніл}-7-{1-[(2-фтор-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

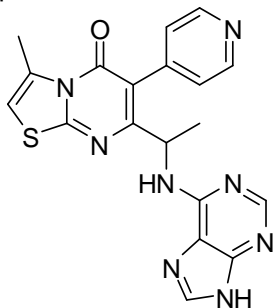


15

Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону гідрохлориду (0,030 г, 0,084 ммоль), 6-хлорпурину (0,015 г, 0,084 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,044 мл, 0,25 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,2 мл) нагрівали при 100 °С у закритій пробірці протягом трьох днів. Отриману суміш очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 458,1; Знайдено: 458,0.

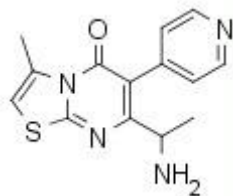
20

Приклад 19. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-піридин-4-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



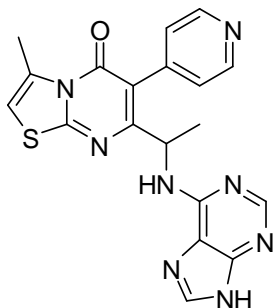
25

Етап 1. 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-піридин-4-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



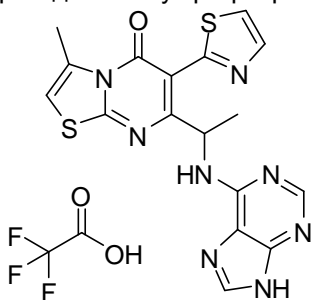
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-піридин-4-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,050 г, 0,16 ммоль) в тетрагідрофурані (0,5 мл) і воді (0,12 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,19 мл, 0,19 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали етилацетат (EtOAc), і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок, що показав два піки з однаковою заданою масою, використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{14}H_{15}N_4OS(M+H)^+$ :  $m/z = 287,1$ ; Знайдено: 287,0.

Етап 2. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-піридин-4-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

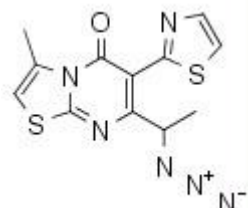


Суміш 6-бром-9Н-пурину (0,064 г, 0,32 ммоль), 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-піридин-4-іл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,046 г, 0,16 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,056 мл, 0,32 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали з дефлегматором під азотом протягом ночі. Суміш випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15%  $NH_4OH$ ), отримали заданий продукт у вигляді вільної основи. Розрахункове значення РХМС для  $C_{19}H_{17}N_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 405,1$ ; Знайдено: 405,1.

Приклад 20. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-(1,3-тіазол-2-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



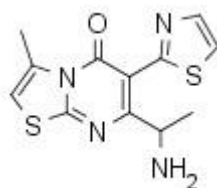
Етап 1. 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,10 г, 0,32 ммоль) і 2-(трибутилстанніл)-1,3-тіазолу (143 мг, 0,382 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додали тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (18 мг, 0,016 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С

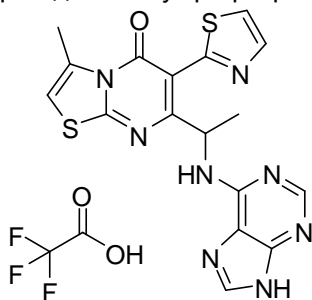
протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 60% етилацетата в гексані, і отримали заданий продукт (73 мг, 72%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{11}N_6OS_2(M+H)^+$ :  $m/z = 319,0$ ; Знайдено: 319,0.

5      Етап 2. 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



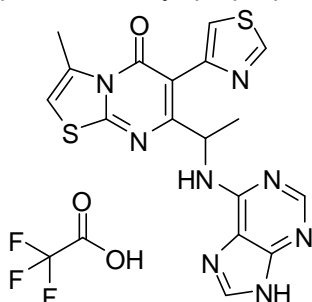
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,030 г, 0,094 ммоль) в тетрагідрофурані (0,3 мл) і воді (0,068 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,11 мл, 0,11 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали етилацетат, і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{13}N_4OS_2(M+H)^+$ :  $m/z = 293,1$ ; Знайдено: 293,0.

15      Етап 3. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-(1,3-тіазол-2-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

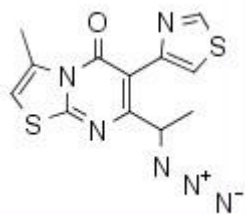


Суміш 6-бром-9Н-пурину (0,038 г, 0,19 ммоль), 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,028 г, 0,096 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,033 мл, 0,19 ммоль) в етанолі (0,3 мл) нагрівали з дефлегматором під азотом протягом ночі. Суміш випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазовою ВЕРХ (колонка XBridge C18, елювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% трифторуксусної кислоти (ТФК)), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{17}H_{15}N_8OS_2(M+H)^+$ :  $m/z = 411,1$ ; Знайдено: 411,0.

25      Приклад 21. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-(1,3-тіазол-4-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

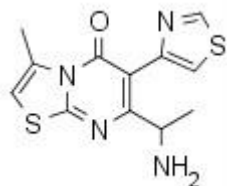


Етап 1. 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-4-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



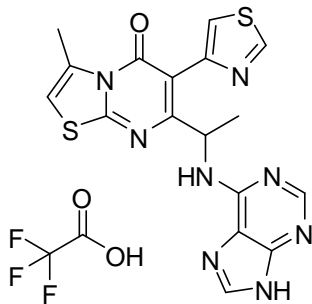
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,10 г, 0,32 ммоль) и 4-(трибутилстанніл)-1,3-тіазолу (143 мг, 0,382 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додали тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (18,4 мг, 0,0159 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 60% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (82 мг, 81%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{11}N_6OS_2(M+H)^+$ :  $m/z = 319,0$ ; Знайдено: 319,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-4-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



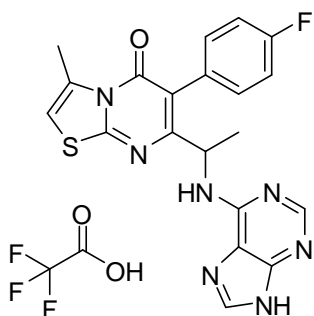
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-4-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,030 г, 0,094 ммоль) в тетрагідрофурані (0,3 мл) і воді (0,068 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,113 мл, 0,113 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали етилацетат, і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином HCl. Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{12}H_{13}N_4OS_2(M+H)^+$ :  $m/z = 293,1$ ; Знайдено: 293,0.

Етап 3. 3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-6-(1,3-тіазол-4-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

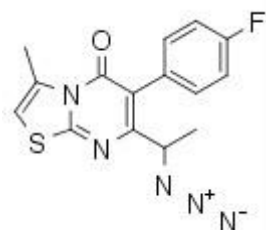


Суміш 6-бром-9Н-пурина (0,038 г, 0,19 ммоль), 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-(1,3-тіазол-4-іл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,028 г, 0,096 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,033 мл, 0,19 ммоль) в етанолі (0,3 мл) нагрівали з дефлегматором під азотом протягом ночі. Суміш випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{17}H_{15}N_8OS_2(M+H)^+$ :  $m/z = 411,1$ ; Знайдено: 411,0.

Приклад 22. 6-(4-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

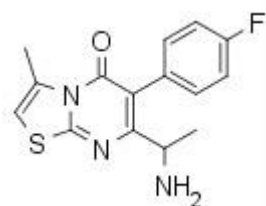


Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(4-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



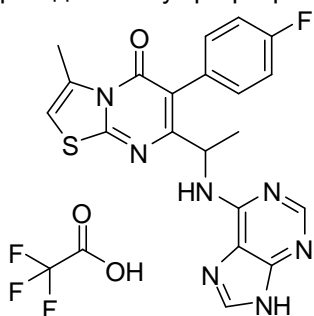
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,10 г, 0,32 ммоль) і 4-фторфенілборонової кислоти (53 мг, 0,38 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додали 1 М розчин карбонату натрію у воді (0,38 мл, 0,38 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (18 мг, 0,016 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили етилацетатом, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Неочищену суміш очистили на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 40% EtOAc у гексані, і отримали заданий продукт (69 мг, 66%). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 330,1$ ; Знайдено: 330,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(4-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(4-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,062 г, 0,19 ммоль) в тетрагідрофурані (0,6 мл) і воді (0,14 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,226 мл, 0,226 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1,00 години. До суміші додали етилацетат, і двічі екстрагували суміш 1 н. розчином  $\text{HCl}$ . Об'єднані екстракти нейтралізували твердим бікарбонатом натрію й екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Залишок прямо використовували на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 304,1$ ; Знайдено: 304,1.

Етап 3. 6-(4-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

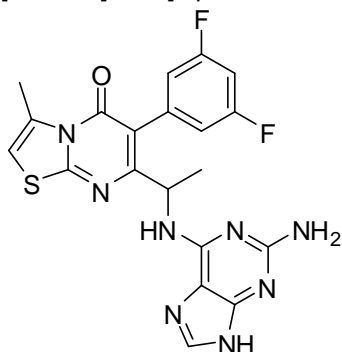


Суміш 6-бром-9H-пурину (0,076 г, 0,38 ммоль), 7-(1-аміноетил)-6-(4-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,058 г, 0,19 ммоль) і  $N,N$ -діізопропілетиламіну (0,066 мл, 0,38 ммоль) в етанолі (0,6 мл) нагрівали з дефлегматором під азотом протягом ночі. Суміш



випарили, а отриманий залишок очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 422,1$ ; Знайдено: 422,1.

- 5      Приклад    23.    7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



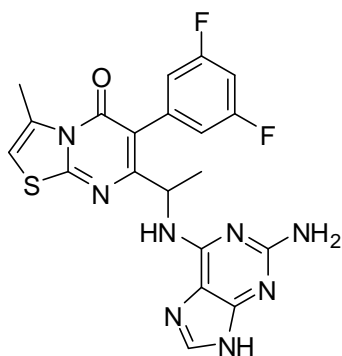
- 10      До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (1,24 г, 3,95 ммоль) і (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (0,748 г, 4,74 ммоль) в 1,4-діоксані (25 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (5,92 мл, 5,92 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,27 г, 0,24 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над
- 15       $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очистили на силікагелі (0-40% EtOAc/гексани) і отримали заданий продукт (0,42 г, 31%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 348,1$ ; Знайдено: 348,0. Продукт розділили хіральної ВЕРХ (колонка ChiralPak IA: 20 x 250 мм, 5 мкм; рухлива фаза: 5% етанол - 95% гексани; швидкість потоку: 15 мл/хв.) і отримали два енантіомери. На аналітичній ВЕРХ (колонка ChiralPak IA: 4,6 x 250 мм, 5 мкм; рухлива фаза: 5%
- 20      етанол - 95% гексани; швидкість потоку: 1 мл/хв.), час утримання першого енантіомеру склало 7,78 хв., а час утримання другого піка склало 8,61 хвилини.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



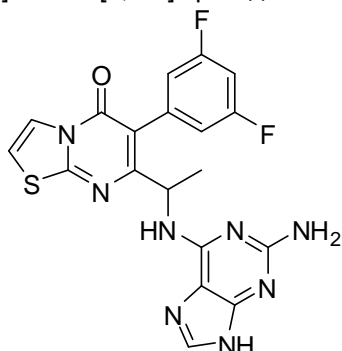
- 25      До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,15 г, 0,43 ммоль) (перший пік хірального поділу) в тетрагідрофурані (2 мл) і воді (0,5 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,52 мл, 0,52 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали EtOAc, і екстрагували суміш 1 н. розчином HCl (три рази). Об'єднані екстракти нейтралізували твердим  $Na_2CO_3$  і екстрагували дихлорметаном (два рази). Об'єднані органічні
- 30      шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували й отримали заданий продукт (134 мг, 96,6%). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$ :  $m/z = 322,1$ ; Знайдено: 322,0.

Етап    3.    7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

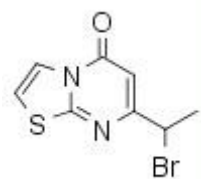


Суміш оптично чистого 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-  
а]піримідин-5-ону (0,13 г, 0,40 ммоль), отриманого раніше, 2-аміно-6-бромпурину (0,10 г, 0,47  
ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,085 мл, 0,49 ммоль) в етанолі (1 мл) нагрівали при 110 °С  
5 протягом ночі. Дані РХМС показали неповне перетворення. Додали додатково 0,5 еквівалента  
2-аміно-6-бромпурину й 1,0 еквіваленти N,N-діізопропілетиламіну, і перемішували суміш при  
110 °С ще один день. По даним РХМС, твердою речовиною виявився 2-аміно-6-бромпурин.  
Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18,  
елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт  
10 (0,095 г, 52%). Розрахункове значення РХМС для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 455,1; Знайдено:  
455,1 <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,67 (1H, с), 7,27 (1H, м), 7,17 (3H, м), 7,07 (1H, с), 6,89 (1H,  
ш. с), 5,45 (2H, ш. с), 5,03 (1H, м), 2,63 (3H, с), 1,30 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>,  
376,3 МГц) δ -111 ppm.

Приклад 24. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3,5-дифторфеніл)-5Н-  
15 [1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Етап 1. 7-(1-бромметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш поліфосфорної кислоти (73,8 г, 677 ммоль), 1,3-тіазол-2-аміну (12,3 г, 123 ммоль) і  
метил 4-бром-3-оксопентаноату (34,8 г, 166 ммоль) перемішували при 110 °С протягом ночі.  
20 Після охолодження повільно додали крижаний 10% водяний розчин NaOH до pH 7. Суміш  
відфільтрували, а зібраний осад висушили на повітрі й отримали неочищений продукт, що  
використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  
C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 259,0; Знайдено: 259,0.

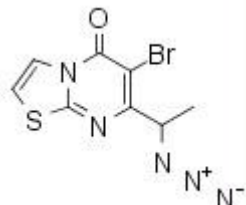
Етап 2. 6-бром-7-(1-бромметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш 7-(1-бромметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (17,5 г, 67,5 ммоль) і N-  
бромсукцинімід (14,2 г, 79,8 ммоль) в ацетонітрилі (400 мл) перемішували при 80 °С під N<sub>2</sub>

протягом ночі. Після видалення розчинника при зниженому тиску, отриману тверду речовину розчинили в дихлорметані, промили послідовно водою, насиченим водяним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а потім концентрували й отримали неочищений продукт (3,7 г), що використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_2\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 336,9$ ; Знайдено: 336,9.

Етап 3. 7-(1-азидоетил)-6-бром-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш 6-бром-7-(1-бромметил)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (3,7 г, 11 ммоль) і азидунатрію (1,4 г, 22 ммоль) в N,N-диметилформаміді (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Після розведення етилацетатом суміш промили водою, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й очистили на силікагелі (0-60% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (2,16 г). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 300,0$ ; Знайдено: 300,0.

Етап 4. 7-(1-азидоетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



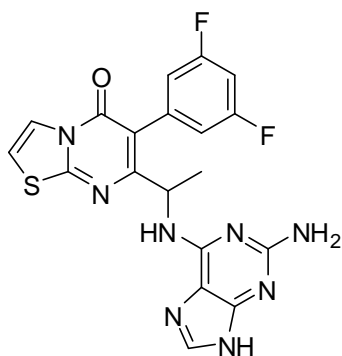
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,50 г, 1,7 ммоль) і (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (0,31 г, 2,0 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (2,2 мл, 2,2 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,096 г, 0,083 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою й насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і очистили на силікагелі (0-45% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (0,30 г, 53%). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 334,1$ ; Знайдено: 334,0.

Етап 5. 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



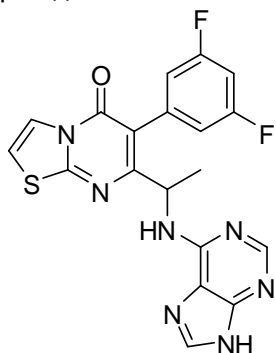
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,295 г, 0,885 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) і воді (1 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (1,06 мл, 1,06 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали етилацетат, і екстрагували суміш 1 н. водяним розчином  $\text{HCl}$  (три рази). Об'єднані екстракти нейтралізували твердим  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном (два рази). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й отримали заданий продукт (0,241 г, 88,6%), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 308,1$ ; Знайдено: 308,0.

Етап 6. 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,040 г, 0,13 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,056 г, 0,26 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,045 мл, 0,26 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,1; Знайдено: 441,1.

Приклад 25. 6-(3,5-дифторфеніл)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

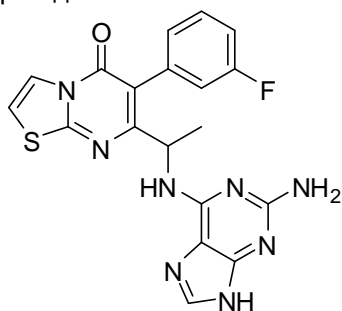


10

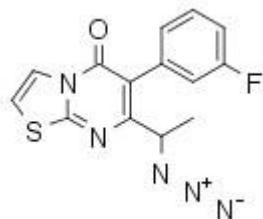
Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,037 г, 0,12 ммоль), 6-бром-9H-пурину (0,048 г, 0,24 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,042 мл, 0,24 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 426,1; Знайдено: 426,0. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,99 (1H, д, J = 4,8 Гц), 7,63 (1H, с), 7,53 (1H, д, J = 4,8 Гц), 7,24 (1H, м), 7,16 (2H, м), 6,88 (1H, ш. с), 5,41 (2H, ш. с), 5,05 (1H, м), 1,27 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 376,3 МГц) δ -111 ppm.

20

Приклад 26. 7-[1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил]-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

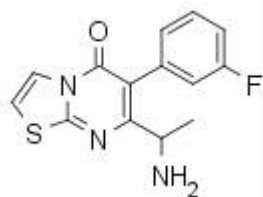


Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



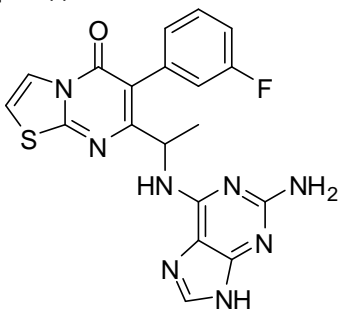
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,48 г, 1,6 ммоль) і (3-фторфеніл)боронової кислоти (0,27 г, 2,0 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (2,1 мл, 2,1 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,092 г, 0,080 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою й насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували й очистили на силікагелі (0-50% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (0,32 г, 63%). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 316,1$ ; Знайдено: 316,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



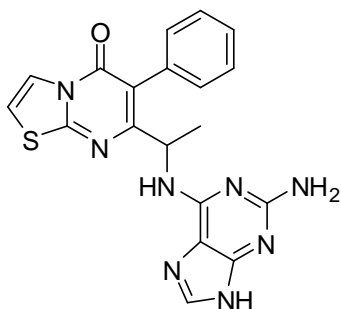
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,32 г, 1,0 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) і воді (1 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (1,22 мл, 1,22 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали етилацетат, і екстрагували суміш 1 н. водяним розчином  $\text{HCl}$  (три рази). Об'єднані екстракти нейтралізували твердим  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном (два рази). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й отримали заданий продукт (0,17 г, 58%). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 290,1$ ; Знайдено: 290,0.

Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

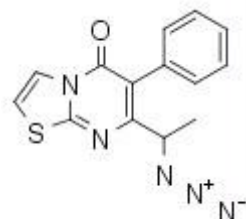


Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,025 г, 0,086 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,033 г, 0,16 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,027 мл, 0,16 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_8\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 423,1$ ; Знайдено: 423,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,98 (1H, д,  $J = 4,8$  Гц), 7,63 (1H, с), 7,52 (1H, д,  $J = 4,8$  Гц), 7,46 (1H, м), 7,20 (2H, м), 6,84 (1H, ш. с), 5,41 (1H, ш. с), 5,07 (1H, м), 1,26 (3H, д,  $J = 6,8$  Гц) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376,3 МГц)  $\delta$  -114 ppm.

Приклад 27. 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-феніл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

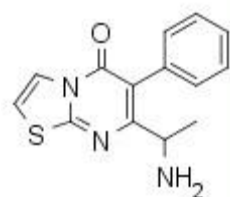


Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



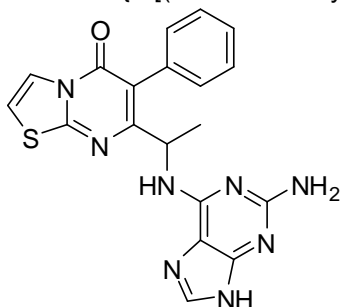
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,34 г, 1,1 ммоль) і  
 5 фенілборонової кислоти (0,16 г, 1,4 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додали 1 н. розчин карбонату  
 натрію у воді (1,5 мл, 1,5 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,065 г, 0,057 ммоль).  
 Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили  
 етилацетатом, промили водою й насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ ,  
 10 концентрували й очистили на силікагелі (0-50% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт  
 (0,23 г, 68%). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 298,1$ ; Знайдено:  
 298,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону  
 15 (0,23 г, 0,77 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) і воді (1 мл) додали 1,00 М розчин  
 триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,93 мл, 0,93 ммоль) при кімнатній температурі, і  
 перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали  
 етилацетат, і екстрагували суміш 1 н. водяним розчином  $\text{HCl}$  (три рази). Об'єднані екстракти  
 нейтралізували твердим  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном (два рази). Об'єднані органічні  
 20 шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували й  
 отримали заданий продукт (0,13 г, 62%). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  
 $m/z = 272,1$ ; Знайдено: 272,0.

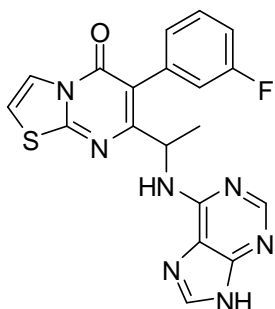
Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Суміш 7-(1-аміноетил)-феніл-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-она (0,025 г, 0,092  
 25 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,035 г, 0,16 ммоль) і  $N,N$ -діізопропілетиламіну (0,029 мл, 0,16  
 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а  
 фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом

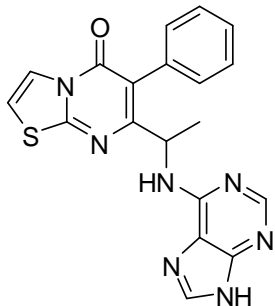
ацетонітрил/вода, що містить 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 405,1$ ; Знайдено: 405,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  80,1 (1H, д,  $J = 4,8$  Гц), 7,65 (1H, с), 7,55 (1H, д,  $J = 4,8$  Гц), 7,47 (2H, м), 7,40 (3H, м), 6,79 (1H, ш. с), 5,48 (2H, ш. с), 5,13 (1H, м), 1,29 (3H, д,  $J = 6,8$  Гц) ppm.

5 Приклад 28. 6-(3-фторфеніл)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



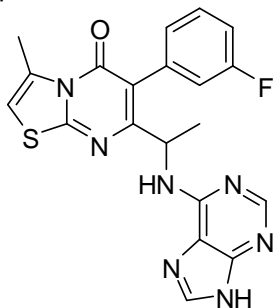
10 Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,025 г, 0,086 ммоль), 6-бром-9H-пурину (0,031 г, 0,16 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,027 мл, 0,16 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °C протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_7\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 408,1$ ; Знайдено: 408,0.

Приклад 29. 6-феніл-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



15 Суміш 7-(1-аміноетил)-6-феніл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,025 г, 0,092 ммоль), 6-бром-9H-пурину (0,033 г, 0,16 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,029 мл, 0,16 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °C протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 390,1$ ; Знайдено: 390,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,08 (1H, с), 8,06 (1H, с), 7,97 (1H, д,  $J = 4,8$  Гц), 7,51 (1H, д,  $J = 4,8$  Гц), 7,44~7,33 (6H, м), 5,15 (1H, м), 1,29 (3H, д,  $J = 7,2$  Гц) ppm.

25 Приклад 30. 6-(3-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



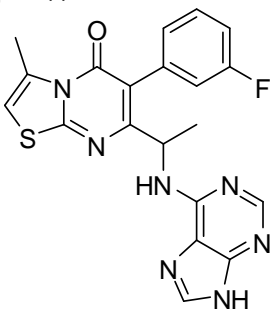
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,50 г, 1,6 ммоль) і (3-фторфеніл)боронової кислоти (0,27 г, 1,9 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (2,1 мл, 2,1 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,092 г, 0,080 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували й очистили на силікагелі (0-40% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (0,32 г, 61%). Розрахункове значення РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>5</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 330,1; Знайдено: 330,0. Продукт розділили хіральної ВЕРХ (колонка ChiralPak IA: 20 x 250 мм, 5 мкм; рухлива фаза: 10% етанол - 90% гексани; швидкість потоку: 18 мл/хв.) і отримали два енантіомери. На аналітичній ВЕРХ (колонка ChiralPak IA: 4,6 x 250 мм, 5 мкм; рухлива фаза: 10% етанол - 90% гексани; швидкість потоку: 1 мл/хв.), час утримання першого енантіомеру склало 6,38 хвилин, а час утримання другого піка склало 6,99 хвилин.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,14 г, 0,42 ммоль) (перший пік хірального поділу) в тетрагідрофурані (3 мл) і воді (0,5 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,52 мл, 0,52 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додали етилацетат, і екстрагували суміш 1 н. водяним розчином HCl (три рази). Об'єднані екстракти нейтралізували твердим NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували дихлорметаном (три рази). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували й отримали неочищений продукт (0,125 г), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 304,1; Знайдено: 304,0.

Етап 3. 6-(3-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

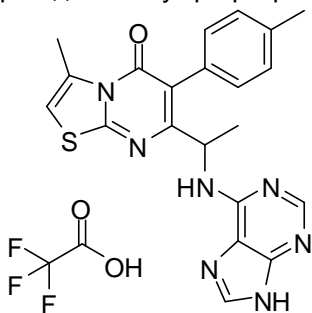


Суміш одного енантіомеру 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,125 г, 0,412 ммоль), отриманого раніше, 6-бром-9H-пурину (0,148 г, 0,742 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,144 мл, 0,824 ммоль) в етанолі (1,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт (0,076 г, 44%). Розрахункове значення РХМС для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>7</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 422,1; Знайдено: 422,0. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,05 (2H, с), 7,43 (1H, м), 7,24~7,14 (5H, м), 6,99 (1H, с), 5,08 (1H, м), 2,59 (3H, с), 1,29 (3H, д, J = 6,5 Гц) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 376,3

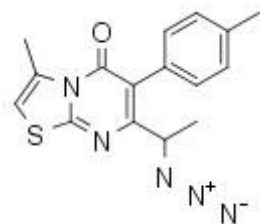


МГц)  $\delta$  -114 ppm.

Приклад 31. 3-метил-6-(4-метилфеніл)-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

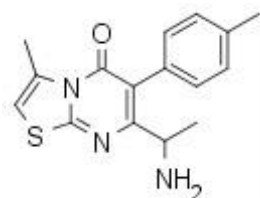


5 Этап 1. 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-(4-метилфеніл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



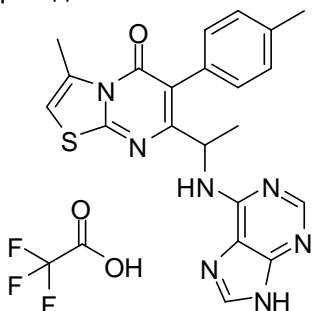
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,080 г, 0,25 ммоль) і (4-метилфеніл)боронової кислоти (0,042 г, 0,31 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,38 мл, 0,38 ммоль) і дихлоро(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладій (0,011 г, 0,015 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували й очистили на силікагелі (0-25% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (50 мг). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 326,1$ ; Знайдено: 326,0.

15 Этап 2. 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-(4-метилфеніл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-3-метил-6-(4-метилфеніл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,050 г, 0,15 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,23 мл, 0,23 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (40 мг), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 300,1$ ; Знайдено: 300,1.

20 Этап 3. 3-метил-6-(4-метилфеніл)-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

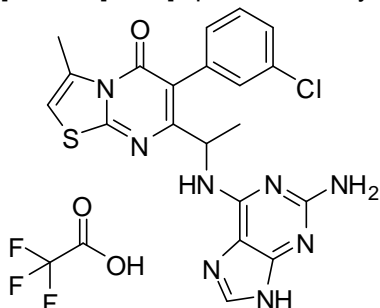


25 Суміш 7-(1-аміноетил)-3-метил-6-(4-метилфеніл)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,040 г, 0,13 ммоль), 6-бром-9Н-пурину (0,040 г, 0,20 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,046 мл, 0,27 ммоль) в етанолі (0,3 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а

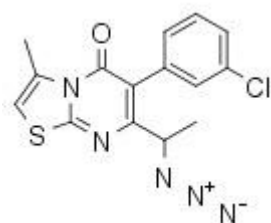
фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{21}H_{20}N_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 418,1$ ; Знайдено: 418,1.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,57 (1H, ш. с), 8,39 (1H, с), 8,38 (1H, с), 7,19 (4H, с), 7,02 (1H, д,  $J = 1,2$  Гц), 5,17 (1H, м), 2,59 (3H, с), 2,30 (3H, с), 1,32 (3H, д,  $J = 6,8$  Гц) ppm.

5

Приклад 32. 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

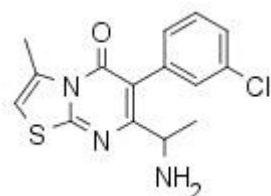


10

До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,12 г, 0,38 ммоль) і (3-хлорфеніл)боронової кислоти (0,072 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,5 мл, 0,5 ммоль) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,022 г, 0,019 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували й очистили на силікагелі (0-30% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт. Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{13}ClN_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 346,1$ ; Знайдено: 346,0.

15

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

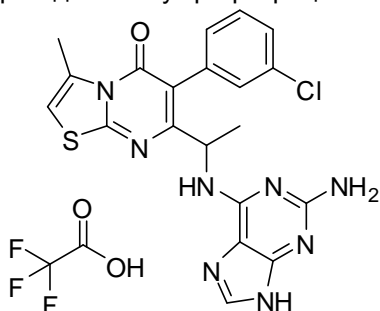


20

До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,10 г, 0,29 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл, 40 ммоль) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,35 мл, 0,35 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (0,090 г), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{15}ClN_3OS(M+H)^+$ :  $m/z = 320,1$ ; Знайдено: 320,0.

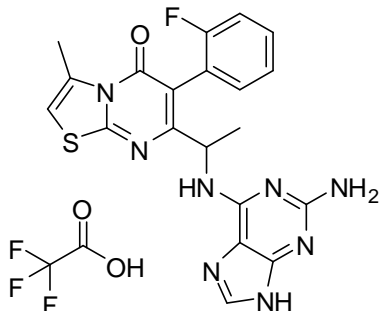
25

Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,045 г, 0,14 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,060 г, 0,28 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,049 мл, 0,28 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{18}ClN_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 453,1$ ; Знайдено: 453,1.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,13 (1H, с), 7,48~7,12 (8H, с), 6,55 (1H, ш. с), 5,14 (1H, м), 1,33 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm.

Приклад 33. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

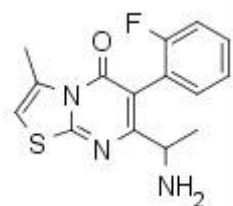


Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



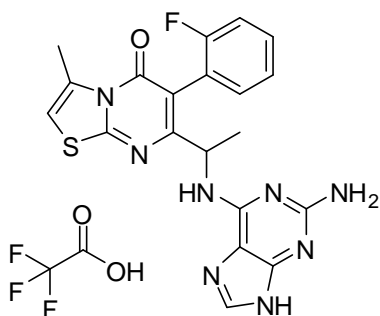
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,12 г, 0,38 ммоль) і (2-фторфеніл)боронової кислоти (0,064 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,8 мл, 0,8 ммоль) і дихлоро(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладій (0,014 г, 0,019 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували й очистили на силікагелі (0-35% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (87 мг). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{13}FN_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 330,1$ ; Знайдено: 330,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



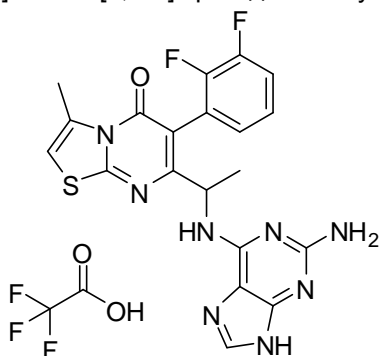
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,087 г, 0,26 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,32 мл, 0,32 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (0,080 г), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$ :  $m/z = 304,1$ ; Знайдено: 304,0.

Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,040 г, 0,13 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,056 г, 0,26 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,046 мл, 0,26 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді суміші діастереомерів (солі ТФК). Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{18}FN_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 437,1$ ; Знайдено: 437,1.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,77 (1H, ш. с), 8,14 (1H, м), 7,45 (2H, м), 7,28 (4H, м), 7,14 (1H, м), 5,13 (1H, м), 2,65 (3H, с), 1,42 (1,5H, д, J = 6,8 Гц), 1,28 (1,5H, д, J = 6,8 Гц) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376,3 МГц)  $\delta$  -113,8, -114 ppm.

Приклад 34. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



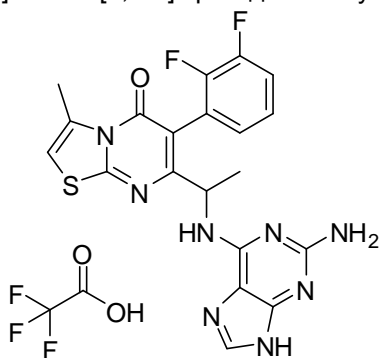
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,12 г, 0,38 ммоль) і (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти (0,072 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,57 мл, 0,57 ммоль) і дихлоро(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладій (0,014 г, 0,019 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували й очистили на силікагелі (0-30% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (83 мг). Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$ :  $m/z = 348,1$ ; Знайдено: 348,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



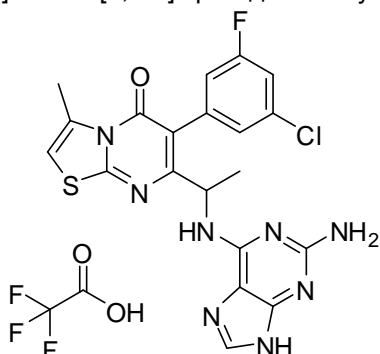
До розчину 7-(1-азидоетил)-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,083 г, 0,24 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,29 мл, 0,29 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (0,076 г), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для  $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$ :  $m/z = 322,1$ ; Знайдено: 322,0.

Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурін-6-іл)аміно]етил}-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат

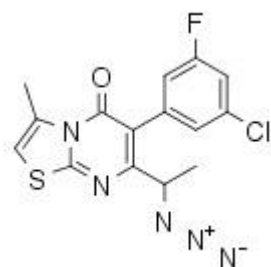


Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,038 г, 0,12 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,051 г, 0,24 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,041 мл, 0,24 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді суміші діастереомерів (солі ТФК). Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{17}F_2N_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 455,1$ ; Знайдено: 455,1.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,12 (1H, д, J = 9,6 Гц), 7,45 (1H, м), 7,30~7,23 (3H, м), 7,18~7,11 (3H, м), 6,56 (1H, с), 5,16 (1H, м), 2,66 (3H, с), 1,44 (1,5H, д, J = 6,8 Гц), 1,30 (1,5H, д, J = 6,8 Гц) ppm.

Приклад 35. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурін-6-іл)аміно]етил}-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



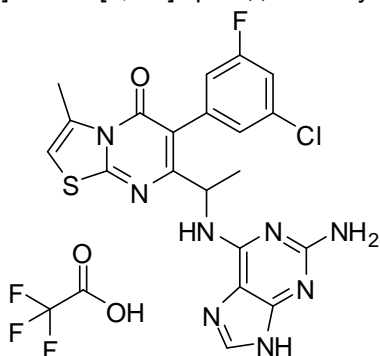
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,12 г, 0,38 ммоль) і (3-хлор-5-фторфеніл)боронової кислоти (0,080 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,5 мл, 0,5 ммоль) і  
 5 тетракіс(тріфенілфосфін)паладій (0) (0,022 г, 0,019 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували й очистили на силікагелі (0-25% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (0,077 г, 55%). Розрахункове значення РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>5</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 364,0; Знайдено: 364,0.

10 Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



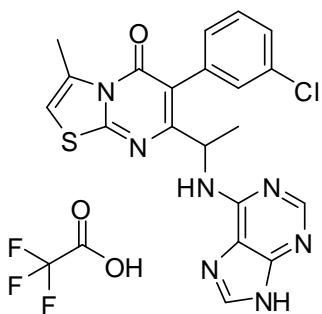
До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,077 г, 0,21 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,25 мл, 0,25 ммоль), і перемішували суміш при  
 15 кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (0,070 г), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>3</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 338,1; Знайдено: 338,0.

Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



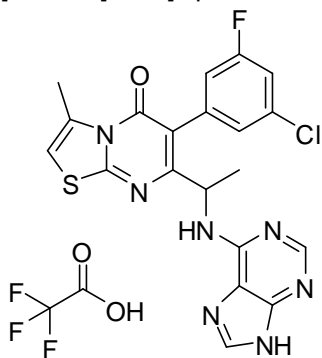
20 Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,035 г, 0,10 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,058 г, 0,27 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,047 мл, 0,27 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі  
 25 ТФК. Розрахункове значення РХМС для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>8</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 471,1; Знайдено: 471,0. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,79 (1H, д, J = 7,2 Гц), 8,16 (1H, с), 7,39 (3H, м), 7,21 (2H, с), 7,18 (1H, м), 7,14 (1H, д, J = 1,2 Гц), 5,13 (1H, м), 2,65 (3H, с), 1,37 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 376,3 МГц) δ -112 ppm.

30 Приклад 36. 6-(3-хлорфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



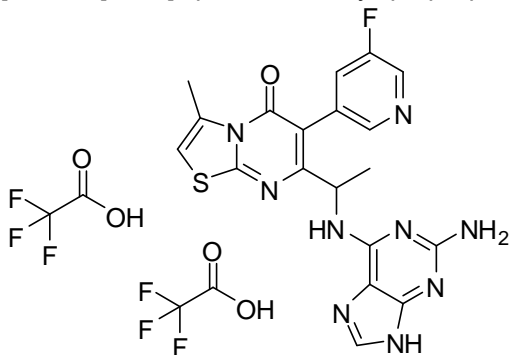
Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,045 г, 0,14 ммоль), 6-бром-9Н-пурину (0,056 г, 0,28 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,049 мл, 0,28 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{17}ClN_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 438,1$ ; Знайдено: 438,0.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,29 (1H, с), 7,46 (3H, м), 7,37 (1H, м), 7,08 (1H, с), 5,14 (1H, м), 2,64 (3H, с), 1,37 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm.

Приклад 37. 6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,035 г, 0,10 ммоль), 6-бром-9Н-пурину (0,041 г, 0,21 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,036 мл, 0,21 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{16}ClFN_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 456,1$ ; Знайдено: 456,0.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,52 (1H, ш. с), 8,39 (1H, с), 8,36 (1H, с), 7,43 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,33~7,27 (3H, м), 7,10 (1H, с), 5,15 (1H, м), 2,64 (3H, с), 1,41 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376,3 МГц)  $\delta$  -112 ppm.

Приклад 38. 7-[1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил]-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



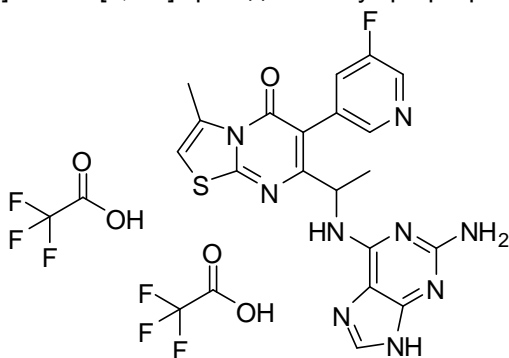
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,12 г, 0,38 ммоль) і 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридину (0,10 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,57 мл, 0,57 ммоль) і дихлоро(біс(ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл)паладій (0,014 г, 0,020 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували й очистили на силікагелі (0-45% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (0,020 г, 16%). Розрахункове значення РХМС для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>6</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 331,1; Знайдено: 331,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До розчину 7-(1-азидоетил)-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,020 г, 0,060 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,079 мл, 0,079 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (0,018 г), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 305,1; Знайдено: 305,0.

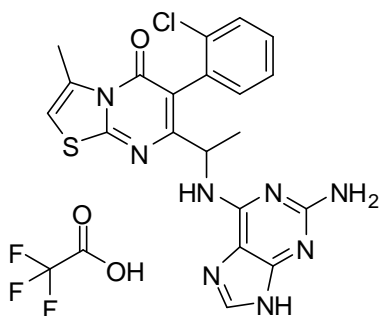
Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



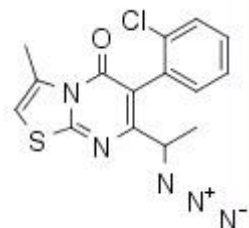
Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (9 г, 0,03 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (9,5 мг, 0,044 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,010 мл, 0,059 ммоль) в етанолі (0,3 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>9</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 438,1; Знайдено: 438,0. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,82 (1H, ш. с), 8,59 (1H, д, J = 2,8 Гц), 8,42 (1H, с), 8,16 (1H, с), 7,77 (1H, дт, J = 9,6 і 2,4 Гц), 7,22~7,16 (4H, м), 5,08 (1H, м), 2,66 (3H, с), 1,37 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 376,3 МГц) δ -128 ppm.

Приклад 39. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



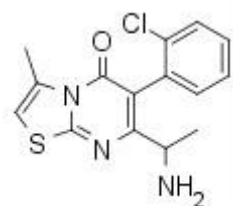


Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



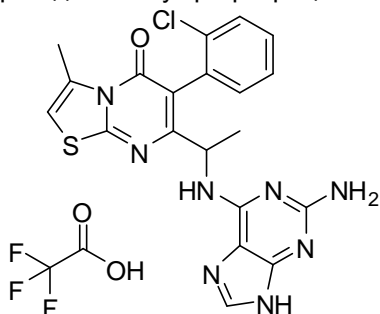
До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,12 г, 0,38 ммоль) і (2-хлорфеніл)боронової кислоти (0,072 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додали 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,57 мл, 0,57 ммоль) і дихлоро(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладій (0,014 г, 0,019 ммоль). Суміш перемішували при 105 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували й очистили на силікагелі (0-30% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт (0,062 г). Розрахункове значення РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>5</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 346,1; Знайдено: 346,0.

Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До перемішаного розчину 7-(1-азидоетил)-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,062 г, 0,18 ммоль) в тетрагідрофурани (3 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурани (0,22 мл, 0,22 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (0,056 г), що використовували прямо на наступному етапі. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 320,1; Знайдено: 320,0.

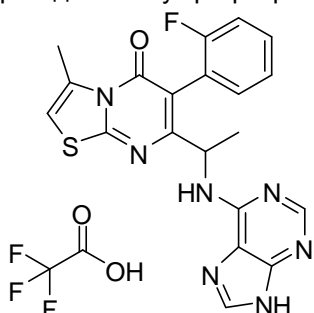
Етап 3. 7-{1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,028 г, 0,088 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,037 г, 0,18 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,030 мл, 0,18 ммоль) в етанолі (0,4 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали два діастереомери у вигляді солей ТФК. На аналітичній ВЕРХ (Waters SunFire C18, 2,1x50 мм, 5 мкМ; об'єм уведення 2 мкл; швидкість

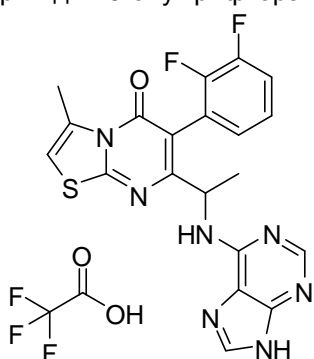
поток 3 мл/хв.; при градієнті від 2% до 80% ацетонітрилу у воді, що містить 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , за 3 хвилини): час утримання першого піка склало 1,296 хв.; розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_8\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 453,1$ ; Знайдено: 453,0. Час утримання другого піка склало 1,431 хв.; розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_8\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 453,1$ ; Знайдено: 453,0.

- 5 Приклад 40. 6-(2-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



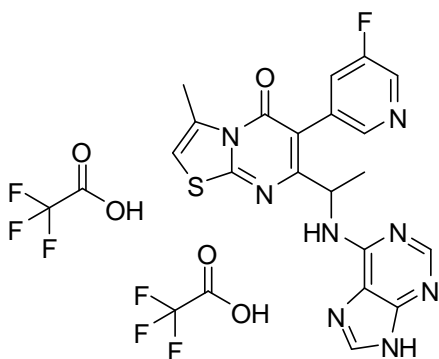
- 10 Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,040 г, 0,13 ммоль), 6-бром-9Н-пурину (0,052 г, 0,26 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,046 мл, 0,26 ммоль) в етанолі (0,5 мл, 8 ммоль) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді суміші діастереомерів (солі ТФК). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_7\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 422,1$ ; Знайдено: 422,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,50 (1Н, ш. с), 8,40 (1Н, с), 8,38 (1Н, с), 7,50 (1Н, м), 7,36~7,25 (3Н, м), 7,10 (1Н, с), 5,14 (1Н, м), 2,64 (3Н, с), 1,48 (1,5Н, д, J = 6,8 Гц), 1,34 (1,5Н, д, J = 6,8 Гц) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376,3 МГц)  $\delta$  -112, -114 ppm.

- 15 Приклад 41. 6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



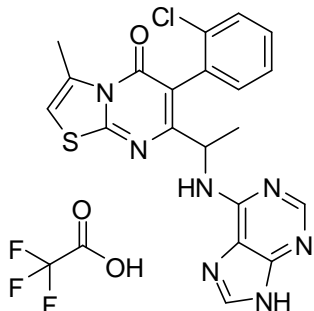
- 20 Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,038 г, 0,12 ммоль), 6-бром-9Н-пурину (0,047 г, 0,24 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,041 мл, 0,24 ммоль) в етанолі (0,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді суміші діастереомерів (солі ТФК). Розрахункове значення РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_7\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 440,1$ ; Знайдено: 440,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,38~8,34 (3Н, м), 7,49~7,10 (4Н, м), 5,12 (1Н, м), 2,64 (3Н, с), 1,50 (1,5Н, д, J = 6,8 Гц), 1,36 (1,5Н, д, J = 6,8 Гц) ppm.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376,3 МГц)  $\delta$  -137,8, -139,8, -140,0 ppm.

- 25 Приклад 42. 6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-7-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



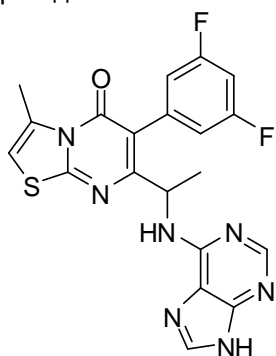
Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (9 мг, 0,03 ммоль), 6-бром-9H-пурину (8,8 мг, 0,044 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,010 мл, 0,059 ммоль) в етанолі (0,3 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення РХМС для  $C_{19}H_{16}FN_8OS(M+H)^+$ :  $m/z = 423,1$ ; Знайдено: 423,1.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,60 (1H, д, J = 2,8 Гц), 8,47 (1H, с), 8,35 (1H, з), 8,33 (1H, с), 7,82 (1H, д, J = 9,6 Гц), 7,12 (1H, с), 5,09 (1H, м), 2,64 (3H, с), 1,43 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376,3 МГц)  $\delta$  -128 ppm.

Приклад 43. 6-(2-хлорфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,028 г, 0,088 ммоль), 6-бром-9H-пурину (0,035 г, 0,18 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,030 мл, 0,18 ммоль) в етанолі (0,4 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали два диастереомера у вигляді солей ТФК. На аналітичній ВЕРХ (Waters SunFire C18, 2,1x50 мм, 5 мкм; об'єм уведення 2 мкл; швидкість потоку 3 мл/хв.; при градієнті від 2% до 80% ацетонітрилу у воді, що містить 0,15%  $NH_4OH$ , за 3 хвилини): час утримання першого піка склало 1,421 хв.; розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{17}ClN_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 438,1$ ; Знайдено: 438,0. Час утримання другого піка склало 1,516 хв.; розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{17}ClN_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 438,1$ ; Знайдено: 438,0.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,36 (1H, с), 8,32 (1H, с), 7,57 (2H, м), 7,44 (2H, м), 7,11 (1H, с), 5,04 (1H, м), 2,64 (1H, с), 1,34 (3H, д, J = 6,8 Гц) ppm.

Приклад 44. 6-(3,5-Дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

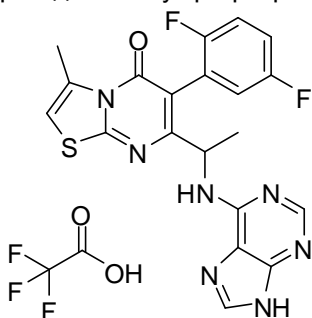


Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,105 г, 0,327 ммоль) (перший пік хірального поділу із прикладу 23, етап 1), 6-бром-9H-пурину

(0,117 г, 0,588 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,114 мл, 0,654 ммоль) в етанолі (1,5 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрати очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), отримали заданий продукт (0,073 г, 51%). Розрахункове значення РХМС для

5 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 440,1; Знайдено: 440,0. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,05 (2H, с), 7,34 (1H, ш. с), 7,18 (1H, м), 7,12 (2H, м), 6,84 (1H, с), 7,01 (1H, с), 5,07 (1H, м), 2,43 (3H, с), 1,31 (3H, д, J = 7,0 Гц) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 376,3 МГц) δ -111 ppm.

Приклад 45. 6-(2,5-Дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Етап 1. 7-(1-азидоетил)-6-(2,5-дифторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

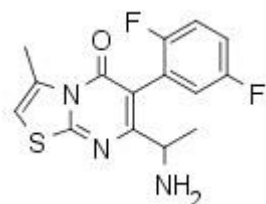


До суміші 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,080 г, 0,25 ммоль) і (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (0,048 г, 0,30 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додали

15 1 н. розчин карбонату натрію у воді (0,38 мл, 0,38 ммоль) і дихлоро(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладій (0,011 г, 0,015 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили етилацетатом, промили водою, висушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували й очистили на силікагелі (0-25% етилацетат/гексани), отримали заданий продукт у вигляді суміші діастереоізомерів (54 мг).

20 Розрахункове значення РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 348,1; Знайдено: 348,0.

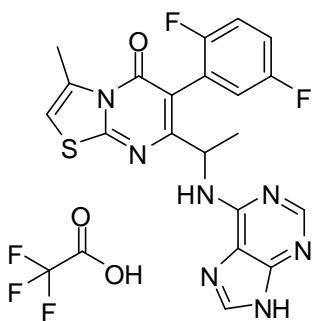
Етап 2. 7-(1-аміноетил)-6-(2,5-дифторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



До розчину 7-(1-азидоетил)-6-(2,5-дифторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,054 г, 0,16 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додали 1,00 М розчин триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,23 мл, 0,23 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі

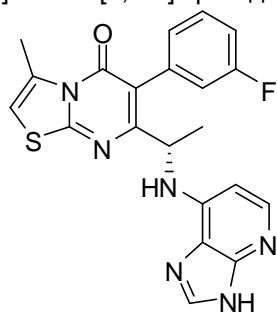
25 протягом 1 години. Суміш концентрували й отримали неочищений продукт (45 мг), що використовували прямо на наступному етапі. Розрахункове значення РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 322,1; Знайдено: 322,0.

Етап 3. 6-(2,5-Дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



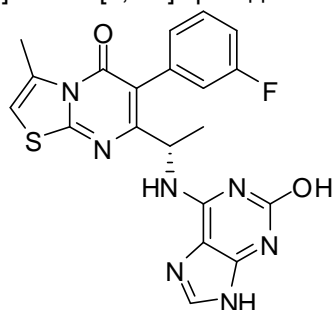
Суміш 7-(1-аміноетил)-6-(2,5-дифторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,045 г, 0,14 ммоль), 6-бром-9Н-пурину (0,042 г, 0,21 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,049 мл, 0,28 ммоль) в етанолі (0,3 мл) нагрівали при 110 °С протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК), отримали заданий продукт у вигляді суміші діастереомерів (солі ТФК). Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$ :  $m/z = 440,1$ ; Знайдено: 440,1.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,64 (1H, ш. с), 8,38 (1H, с), 8,36 (1H, с), 7,34~7,19 (3H, м), 7,08 (1H, м), 5,06 (1H, м), 2,60 (3H, с), 1,46 (1,5H, д,  $J = 6,8$  Гц), 1,33 (1,5H, д,  $J = 6,8$  Гц) ppm.  $^{19}F$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376,3 МГц)  $\delta$  -117,8, -119,4, -119,8, -119,9 ppm.

Приклад 46. 6-(3-Фторфеніл)-7-[(1S)-1-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-7-іламіно)етил]-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

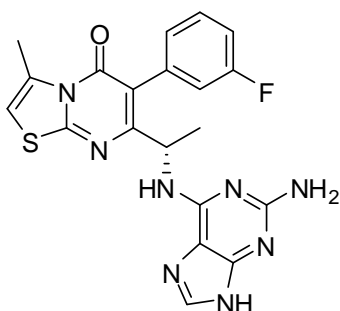


Розчин 7-[(1S)-1-аміноетил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (50 мг, 0,16 ммоль), 7-хлор-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (51 мг, 0,33 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (57 мкл, 0,33 ммоль) в 1-бутанолі (0,5 мл) у пробірці с пробкою дегазували азотом, закрили й нагрівали при 140 °С протягом 48 годин. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1% гідроксиду амонію, при швидкості потоку 60 мл/хв.), отримали заданий продукт (7 мг, 10%) у вигляді твердої білої речовини. Розрахункове значення РХМС для  $C_{21}H_{18}FN_6OS(M+H)^+$ :  $m/z = 420,8$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,04 (с, 1 H), 7,83 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1 H), 7,55 - 7,49 (м, 1 H), 7,23 - 7,12 (м, 3 H), 6,86 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1 H), 5,96 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1 H), 4,69 - 4,67 (м, 1 H), 2,75 (с, 3 H), 1,57 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3 H).

Приклад 47. 6-(3-Фторфеніл)-7-[(1S)-1-[(2-гідрокси-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил]-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Етап 1. 7-[(1S)-1-[(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

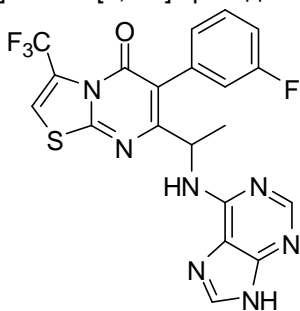


Розчин 7-[(1S)-1-аміноетил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (0,10 г, 0,33 ммоль), 2-аміно-6-бромпурину (0,11 г, 0,49 ммоль) в 1-бутанолі (0,66 мл) обробили й N,N-діізопропілетиламіном (86 мкл, 0,49 ммоль), дегазували азотом протягом 5 хвилин і нагрівали при 100 °C протягом 18 годин. Реакція не завершилася, тому суміш нагрівали при 115 °C ще 5 годин. Реакційну суміш розбавили метанолом (10 мл), перемішали й відфільтрували. Фільтрат очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1% гідроксиду амонію, при швидкості потоку 60 мл/хв.), отримали заданий продукт (27 мг, 19%) у вигляді твердої білої речовини. Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{18}FN_8OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 437,0.

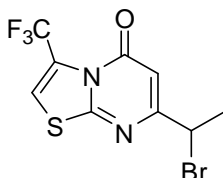
Етап 2. 6-(3-Фторфеніл)-7-[(1S)-1-[(2-гідрокси-9H-пурин-6-іл)аміно]етил]-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

Розчин 7-[(1S)-1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону (27 мг, 62 мкмоль) в оцтовій кислоті (0,41 мл) і воді (84 мкл) при 0 °C по краплях обробили розчином нітриту натрію (13 мг, 0,19 ммоль) у воді (0,15 мл) і перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин і при 20 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували й очистили оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1% гідроксиду амонію, при швидкості потоку 60 мл/хв.), отримали заданий продукт (7 мг, 20%) у вигляді твердої білої речовини. РХМС для  $C_{20}H_{17}FN_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 437,8. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,79 (ш. с, 1 H), 7,68-7,61 (м, 1 H), 7,50 - 7,38 (м, 3 H), 7,23 - 7,14 (м, 2 H), 7,06 (ш. с, 1 H), 5,02 - 4,92 (м, 1 H), 2,64 (с, 3 H), 1,26 (д, J = 6,7 Гц, 3 H).

Приклад 48. 6-(3-Фторфеніл)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-3-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

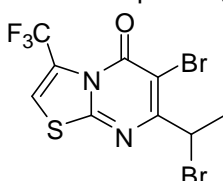


Етап 1. 7-(1-Бромметил)-3-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



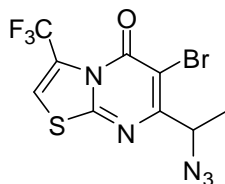
Здану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 2, використовуючи 4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-амін як вихідний матеріал, з виходом 53%. РХМС для  $C_9H_7BrF_3N_2OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 326,8, 328,8.

Етап 2. 6-Бром-7-(1-бромметил)-3-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он



Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 3, використовуючи 7-(1-бромметил)-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он як вихідний матеріал, з кількісним виходом. РХМС для  $C_9H_6BrF_3N_2OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 404,8, 406,7, 408,7.

Етап 3. 7-(1-Азидоетил)-6-бром-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

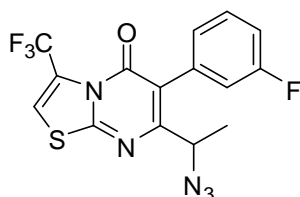


5

Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 4, використовуючи 6-бром-7-(1-бромметил)-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он як вихідний матеріал, з виходом 84%. РХМС для  $C_9H_6BrF_3N_5OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 367,7, 369,8.

Етап 4. 7-(1-Азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3-а]піримідин-5-он

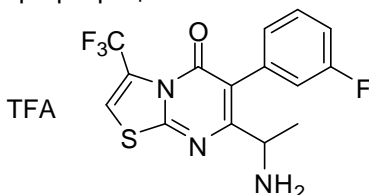
10



Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 5, використовуючи 7-(1-азидоетил)-6-бром-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он і (3-фторфеніл)боронову кислоту як вихідні матеріали, з виходом 29%. РХМС для  $C_{15}H_{10}F_4N_5OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 383,9.

15

Етап 5. 7-(1-Аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 6, використовуючи 7-(1-азидоетил)-6-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он як вихідний матеріал, з виходом 79% після очищення оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК, при швидкості потоку 30 мл/мін.). РХМС для  $C_{15}H_{12}F_4N_3OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 357,9.

20

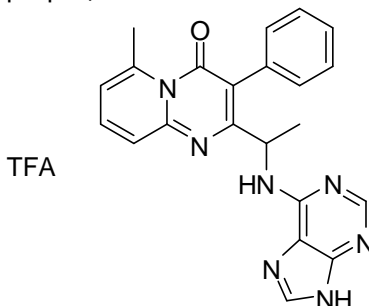
Етап 6. 6-(3-Фторфеніл)-7-[1-(9Н-пурін-6-іламіно)етил]-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-он

25

Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 7, використовуючи 7-(1-аміноетил)-6-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону трифторацетат як вихідний матеріал, з виходом 54% після очищення оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1% гідроксиду амонію, при швидкості потоку 30 мл/хв.). Розрахункове значення РХМС для  $C_{20}H_{14}F_4N_7OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 475,9. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (с, 1 Н), 8,14 - 8,08 (м, 2 Н), 7,55 - 7,46 (м, 2 Н), 7,32 - 7,21 (м, 3 Н), 5,19 - 5,07 (м, 1 Н), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3 Н).

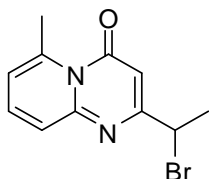
30

Приклад 49. 6-Метил-3-феніл-2-[1-(9Н-пурін-6-іламіно)етил]-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



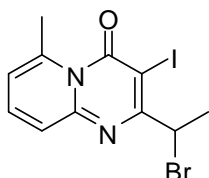
35

Етап 1. 2-(1-Бромметил)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он



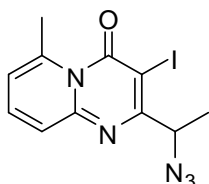
Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 2, використовуючи 6-метил-2-піридинамін як вихідний матеріал, з виходом 58%. РХМС для  $C_{11}H_{12}BrN_2O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 267,0, 269,0.

Етап 2. 2-(1-Бромметил)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он



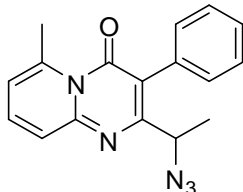
Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 3, використовуючи 2-(1-бромметил)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он і N-йодсукцинімід як вихідні матеріали, з виходом 98%. РХМС для  $C_{11}H_{11}BrIN_2O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 392,7, 394,7.

Етап 3. 2-(1-Азидоетил)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он



Задану сполуку отримали за способом із приклада 8, етап 4, використовуючи 2-(1-бромметил)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он як вихідний матеріал, з виходом 99%. РХМС для  $C_{11}H_{11}IN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 356,0.

Етап 4. 2-(1-Азидоетил)-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он



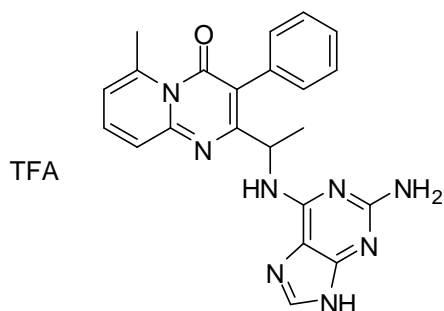
Розчин 2-(1-азидоетил)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (100 мг, 0,28 ммоль) і фенілборонової кислоти (48 мг, 0,39 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) обробили карбонатом натрію (45 мг, 0,42 ммоль), водою (0,50 мл) і дихлоро(бис{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл}паладієм (2,0 мг, 28 мкмоль), дегазували азотом протягом 5 хвилин і нагрівали при 110 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш очистили оборотно-фазовою ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК, при швидкості потоку 30 мл/хв.). РХМС для  $C_{17}H_{16}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 306,1.

Етап 5. 6-Метил-3-феніл-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат

Розчин 2-(1-азидоетил)-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону (31 мг, 0,10 ммоль) в тетрагідрофурані (1 мл) і воді (0,2 мл) обробили 1 М розчином триметилфосфіну в тетрагідрофурані (0,20 мл, 0,20 ммоль), і перемішували при 20 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили насиченим сольовим розчином (2 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 x 15 мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для отримання неочищеного залишку. Цей проміжний амін використовували без додаткового очищення. Розчин цього аміну в етанолі (1 мл) обробили 6-бром-9Н-пурином (31 мг, 0,16 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіном (24 мл, 0,14 ммоль), а потім нагрівали при 90 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш очистили оборотно-фазовою ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК, при швидкості потоку 30 мл/хв.). РХМС для  $C_{22}H_{20}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 398,1.

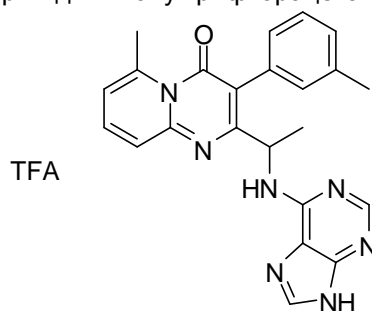
Приклад 50. 2-{1-[(2-Аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-метил-3-феніл-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат





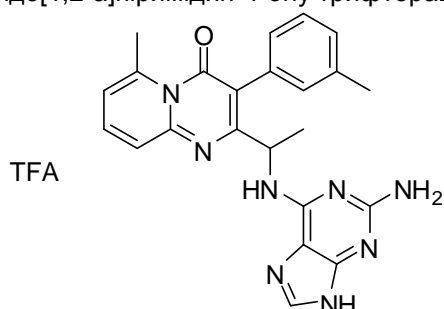
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи 2-аміно-6-бромпури́н (замість 6-бром-9Н-пу́рину на етапі 5). РХМС для  $C_{22}H_{21}N_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 413,0$ .

Приклад 51. 6-Метил-3-(3-метилфеніл)-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-  
a]піримідин-4-ону трифторацетат



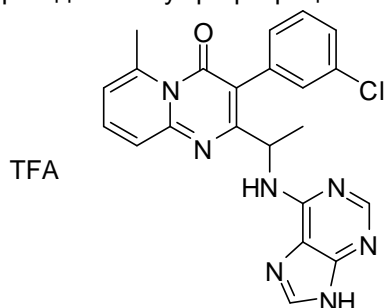
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3-метилфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4). РХМС для  $C_{23}H_{22}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 411,9$ .

10 Приклад 52. 2-{1-[(2-Аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-метил-3-(3-метилфеніл)-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



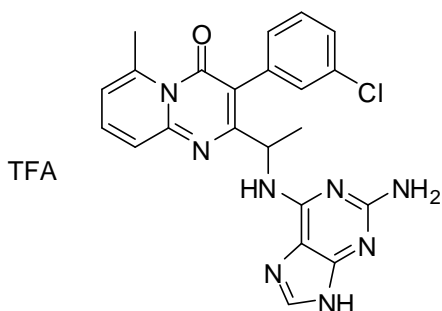
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3-метилфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпури́н (замість 6-бром-9Н-пури́ну на етапі 5). РХМС для  $C_{23}H_{23}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427,0.

Приклад 53. 3-(3-Хлорфеніл)-6-метил-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-4Н-піrido[1,2-а]пиримідин-4-ону трифторацетат



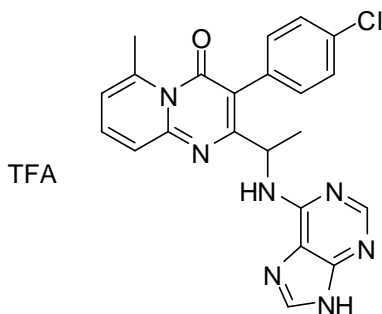
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3-хлорфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{19}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 432,1.

Приклад 54. 2-{1-[(2-Аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-(3-хлорфеніл)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



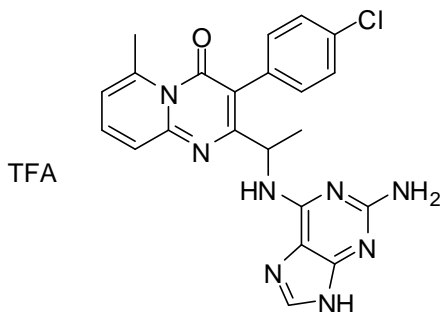
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3-хлорфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурин (замість 6-бром-9H-пурину на етапі 5). РХМС для  $C_{22}H_{20}ClN_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 447,1$ .

5 Приклад 55. 3-(4-Хлорфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



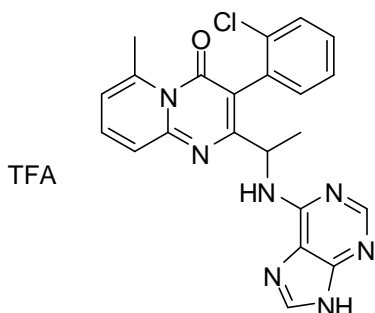
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (4-хлорфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{19}ClN_7O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 432,1$ .

10 Приклад 56. 2-{1-[(2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (4-хлорфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурин (замість 6-бром-9H-пурину на етапі 5). РХМС для  $C_{22}H_{20}ClN_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 447,1$ .

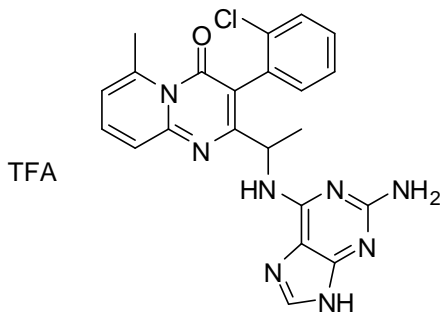
15 Приклад 57. 3-(2-Хлорфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (2-хлорфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), у вигляді суміші атропізомерів. РХМС для  $C_{22}H_{19}ClN_7O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 432,1$ .

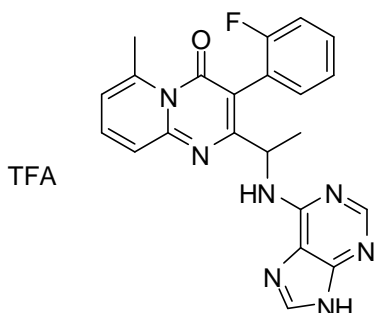
20 Приклад 58. 2-{1-[(2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-(2-хлорфеніл)-6-метил-4H-піrido[1,2-

а)піримідин-4-ону трифторацетат



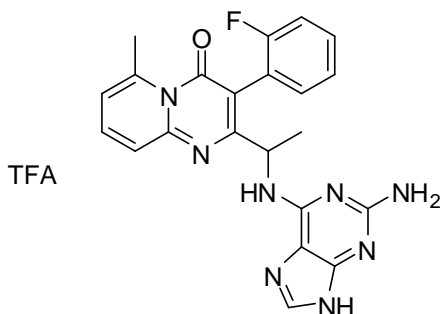
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (2-хлорфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурин (замість 6-бром-9H-пурину на етапі 5), у вигляді суміші атропізомерів. РХМС для  $C_{22}H_{20}ClN_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 447,1$ .

Приклад 59. 3-(2-Фторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



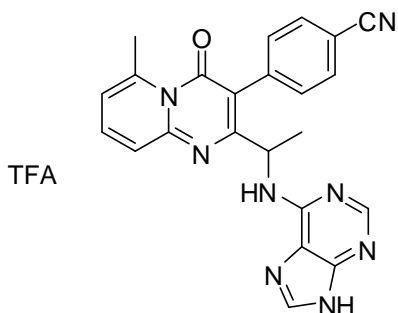
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (2-фторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{19}FN_7O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 416,1$ .

Приклад 60. 2-{1-[(2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-(2-фторфеніл)-6-метил-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (2-фторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурин (замість 6-бром-9H-пурину на етапі 5). РХМС для  $C_{22}H_{20}FN_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 431,1$ .

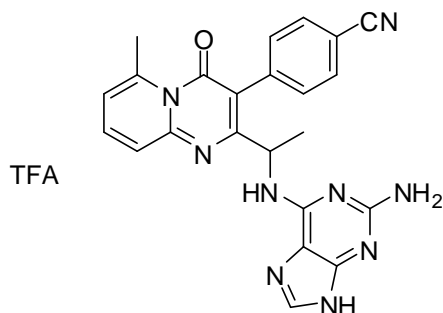
Приклад 61. 4-{6-Метил-4-оксо-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-3-іл}бензонітрілу трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (4-ціанофеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4). РХМС для  $C_{23}H_{19}N_8O$

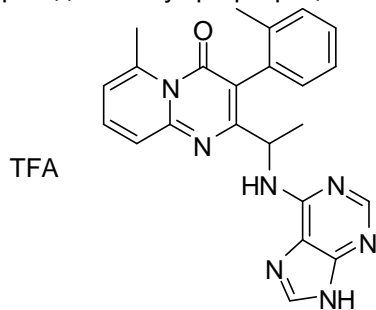
(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 423,1.

Приклад 62. 4-(2-{1-[(2-Аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-метил-4-оксо-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-3-іл)бензонітрілу трифторацетат



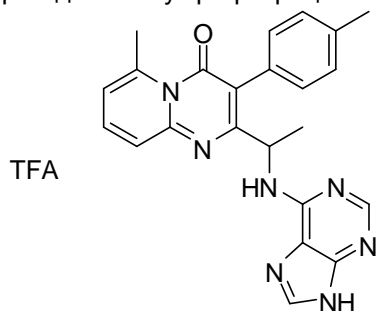
5 Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (4-ціанофеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурин (замість 6-бром-9Н-пурину на етапі 5). РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 438,2.

Приклад 63. 6-Метил-3-(2-метилфеніл)-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



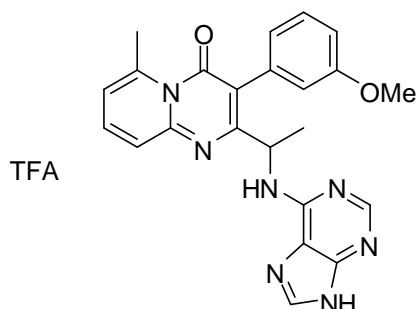
10 Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (2-метилфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і карбонат калію (замість карбонату натрію на етапі 4). РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 412,1.

15 Приклад 64. 6-Метил-3-(4-метилфеніл)-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



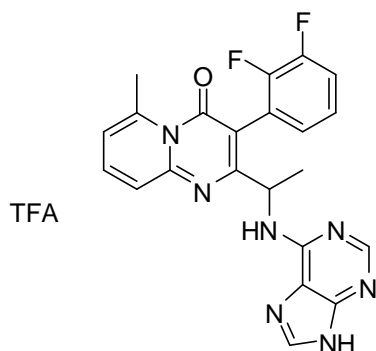
20 Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (4-метилфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і карбонат калію (замість карбонату натрію на етапі 4). РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 412,1.

25 Приклад 65. 3-(3-Метоксифеніл)-6-метил-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



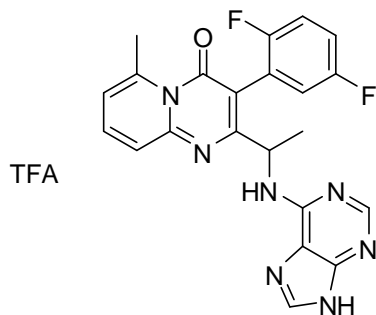
- Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи 3-метоксифенілборонову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і карбонат калію (замість карбонату натрію на етапі 4). РХМС для  $C_{23}H_{22}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 428,1.

Приклад 66. 3-(2,3-Дифторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



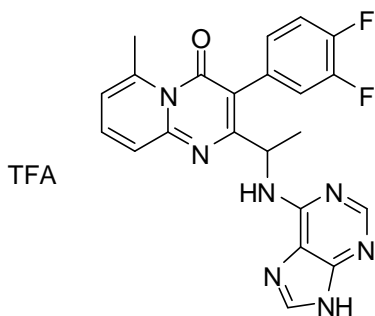
- Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (2,3-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і карбонат калію (замість карбонату натрію на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{18}F_2N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 434,2.

- Приклад 67. 3-(2,5-Дифторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



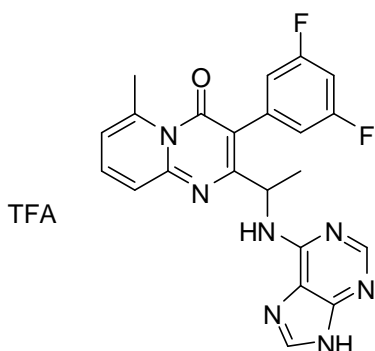
- Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (2,5-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і карбонат калію (замість карбонату натрію на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{18}F_2N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 434,1.

Приклад 68. 3-(3,4-Дифторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



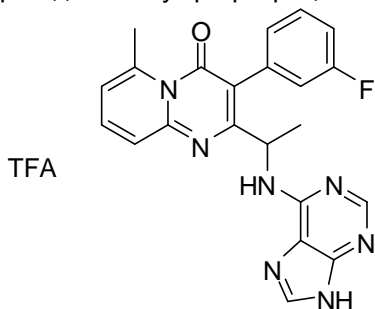
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3,4-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і карбонат калію (замість карбонату натрію на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{18}F_2N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 434,0$ .

Приклад 69. 3-(3,5-Дифторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



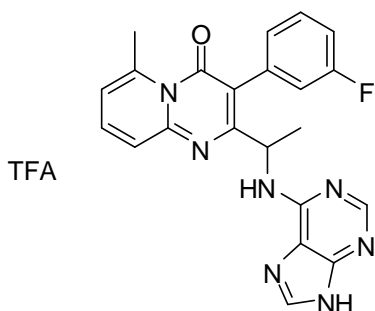
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3,5-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і тетракіс(трифторфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{18}F_2N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 434,0$ . <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,80 (ш. с, 1 H), 8,48 (с, 2 H), 7,71 (дд, J = 7,9, 7,6 Гц, 1 H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,24 (д, J = 9,7, 9,1 Гц, 1 H), 7,18 - 7,11 (м, 3 H), 6,97 (д, J = 6,7 Гц, 1 H), 5,29 - 5,20 (м, 1 H), 2,89 (с, 3 H), 1,46 (д, J = 6,7 Гц, 3 H).

Приклад 70. 3-(3-Фторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат

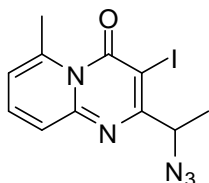


Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3-фторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і тетракіс(трифторфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{19}FN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 416,1$ . <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,85 (ш. с, 1 H), 8,50 (с, 2 H), 7,70 (дд, J = 7,9, 7,6 Гц, 1 H), 7,51 - 7,40 (м, 2 H), 7,27 - 7,16 (м, 3 H), 6,96 (д, J = 6,7 Гц, 1 H), 5,31 - 5,20 (м, 1 H), 2,88 (с, 3 H), 1,44 (д, J = 6,7 Гц, 3 H).

Приклад 71 і приклад 72. Окремі енантіомери 3-(3-Фторфеніл)-6-метил-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетату

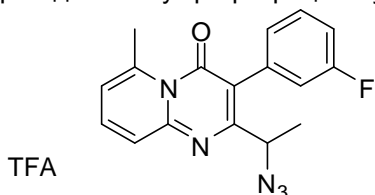


Етап 1. Хіральний поділ 2-(1-азидоетил)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону



5 Рацемичну суміш 2-(1-азидоетил)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону розділили ВЕРХ (колонка Chiralcel OJ-H, елювали сумішшю 30% етанолу/70% гексанів, при швидкості потоку 20 мл/хв.) і отримали два окремих енантіомери (часи втримання = 21,6 хв., 27,2 хв.). Обидва піки використовували на наступному етапі.

Етап 2. Окремі енантіомери 2-(1-азидоетил)-3-(3-фторфеніл)-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетату



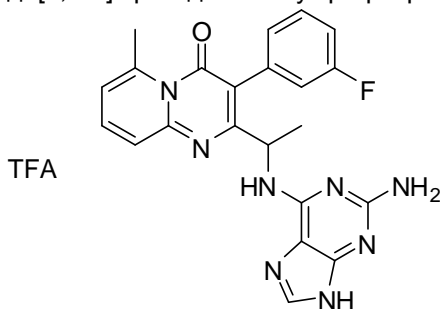
10

Задані сполуки отримали за способом із приклада 49, етап 4, використовуючи пік 1 і пік 2 2-(1-азидоетил)-3-йод-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону й (3-фторфеніл)боронову кислоту як вихідні матеріали, після очищення оборотно-фазової ВЕРХ (колонка XBridge C18, елювали градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05% ТФК, при швидкості потоку 60 мл/хв.). 15 3 піка 1: РХМС для  $C_{17}H_{15}FN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 324,1. 3 піка 2: РХМС для  $C_{17}H_{15}FN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 323,9.

Етап 3. Окремі енантіомери 3-(3-фторфеніл)-6-метил-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетату

Задані сполуки отримали за способом із приклада 49, етап 5, використовуючи окремі 20 енантіомери 2-(1-азидоетил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетату й (3-фторфеніл)боронову кислоту як вихідні матеріали. Приклад 71 (з піка 1): РХМС для  $C_{22}H_{19}FN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 415,9.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,78 (ш. с, 1 H), 8,48 (с, 2 H), 7,70 (дд, J = 7,8, 7,7 Гц, 1 H), 7,50 - 7,41 (м, 2 H), 7,28 - 7,17 (м, 3 H), 6,96 (д, J = 7,0 Гц, 1 H), 5,30 - 5,21 (м, 1 H), 2,88 (с, 3 H), 1,44 (д, J = 6,7 Гц, 3 H). Приклад 72 (з піка 2): РХМС для 25  $C_{22}H_{19}FN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 416,1.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,78 (ш. с, 1 H), 8,48 (с, 2 H), 7,70 (дд, J = 8,1, 7,5 Гц, 1 H), 7,50 - 7,42 (м, 2 H), 7,27 - 7,18 (м, 3 H), 6,96 (д, J = 6,8 Гц, 1 H), 5,30 - 5,21 (м, 1 H), 2,88 (с, 3 H), 1,44 (д, J = 6,7 Гц, 3 H).

Приклад 73. 2-{1-[2-Аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат

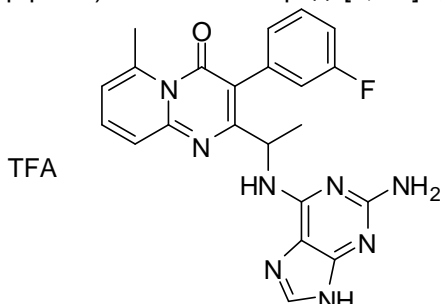


30

Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи (3-фторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4),

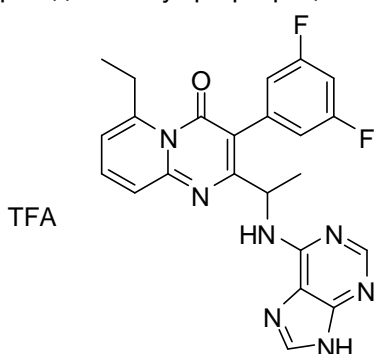
тетракis(трифторфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпури́н (замість 6-бром-9H-пури́ну на етапі 5). РХМС для  $C_{22}H_{20}FN_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 431,2$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,72 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 7,74 - 7,68 (м, 1 H), 7,50 - 7,41 (м, 2 H), 7,29 - 7,14 (м, 5 H), 6,98 (д,  $J = 6,4$  Гц, 1 H), 5,26 - 5,17 (м, 1 H), 2,89 (с, 3 H), 1,37 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H).

Приклад 74 і приклад 75. Окремі енантіомери 2-{1-[(2-Аміно-9H-пури́н-6-іл)аміно]етил}-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетату



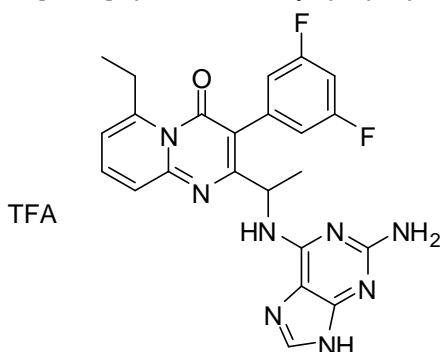
Задані сполуки отримали за способом із приклада 71 і 72, використовуючи 2-аміно-6-бромпури́н (замість 6-бром-9H-пури́ну на етапі 5). Приклад 74 (з піка 1):  $C_{22}H_{20}FN_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 431,0$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,72 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 7,72 (дд,  $J = 8,8$ , 7,1 Гц, 1 H), 7,48 - 7,40 (м, 2 H), 7,27 - 7,13 (м, 5 H), 6,98 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1 H), 5,25 - 5,18 (м, 1 H), 2,89 (с, 3 H), 1,37 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H). Приклад 75 (з піка 2):  $C_{22}H_{20}FN_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 431,1$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,72 (д,  $J = 7,1$  Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 7,71 (дд,  $J = 8,9$ , 7,1 Гц, 1 H), 7,49 - 7,42 (м, 2 H), 7,28 - 7,15 (м, 5 H), 6,98 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1 H), 5,25 - 5,18 (м, 1 H), 2,89 (с, 3 H), 1,37 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3 H).

Приклад 76. 3-(3,5-Дифторфеніл)-6-етил-2-[1-(9H-пури́н-6-іламіно)етил]-4H-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи 2-амін (замість 6-метил-2-піридинаміну на етапі 1), N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (3,5-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і тетракis(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4). РХМС для  $C_{23}H_{20}F_2N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 448,2$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,57 - 8,44 (м, 1 H), 8,40 (с, 2 H), 7,75 (дд,  $J = 8,2$ , 7,9 Гц, 1 H), 7,48 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1 H), 7,29 - 7,12 (м, 3 H), 7,04 (д,  $J = 6,7$  Гц, 1 H), 5,30 - 5,17 (м, 1 H), 3,33 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2 H), 1,45 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H), 1,14 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3 H).

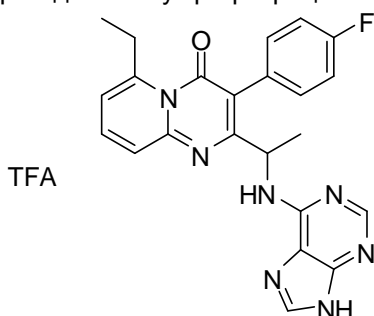
Приклад 77. 2-{1-[(2-Аміно-9H-пури́н-6-іл)аміно]етил}-3-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-4H-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат





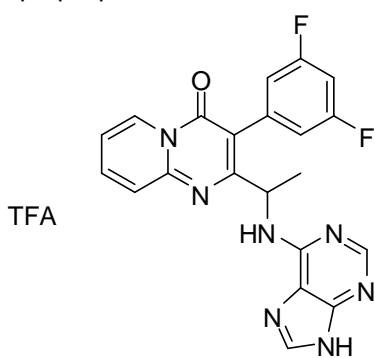
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи 6-етилпіридин-2-амін (замість 6-метил-2-піридинаміну на етапі 1), N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (3,5-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурин (замість 6-бром-9H-пурину на етапі 5). РХМС для  $C_{23}H_{21}F_2N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 463,2$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,74 - 8,69 (м, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 7,78 (дд,  $J = 8,8, 7,0$  Гц, 1 H), 7,50 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1 H), 7,32 - 7,16 (м, 3 H), 7,14 - 7,04 (м, 2 H), 5,26 - 5,16 (м, 1 H), 3,35 (к,  $J = 7,3$  Гц, 2 H), 1,41 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H), 1,15 (т,  $J = 7,3$  Гц, 3 H).

Приклад 78. 6-Етил-3-(4-фторфеніл)-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



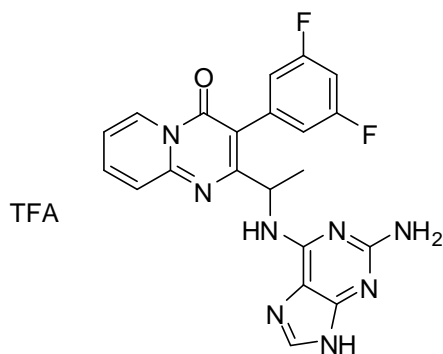
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи 6-етилпіридин-2-амін (замість 6-метил-2-піридинаміну на етапі 1), N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (4-фторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4). РХМС для  $C_{23}H_{21}FN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 430,2$ .

Приклад 79. 3-(3,5-Дифторфеніл)-2-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



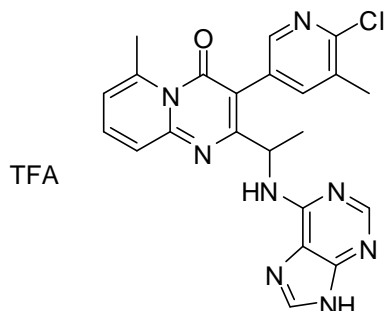
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи 2-піридинамін (замість 6-метил-2-піридинаміну на етапі 1), N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (3,5-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4). РХМС для  $C_{21}H_{16}F_2N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 420,0$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8,96 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1 H), 8,36 (с, 2 H), 8,01 (дд,  $J = 8,2, 7,3$  Гц, 1 H), 7,74 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1 H), 7,40 (дд,  $J = 6,7, 6,4$  Гц, 1 H), 7,32 - 7,16 (м, 3 H), 5,37 - 5,26 (м, 1 H), 1,46 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H).

Приклад 80. 2-{1-[(2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-(3,5-дифторфеніл)-4H-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



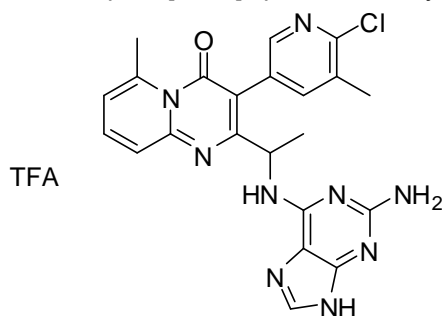
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи 2-піридинамін (замість 6-метил-2-піридинаміна на етапі 1), N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (3,5-дифторфеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4),  
 5 тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурін (замість 6-бром-9H-пурину на етапі 5). РХМС для  $C_{21}H_{17}F_2N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 435,0$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,98 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1 H), 8,82 - 8,72 (ш. с, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 8,06 - 8,00 (м, 1 H), 7,76 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1 H), 7,43 (дд,  $J = 7,0, 5,6$  Гц, 1 H), 7,30 - 7,07 (м, 5 H), 5,32 - 5,22 (м, 1 H), 1,42 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H).

Приклад 81. 3-(6-Хлор-5-метилпіридин-3-іл)-6-метил-2-[1-(9H-пурін-6-іламіно)етил]-4H-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



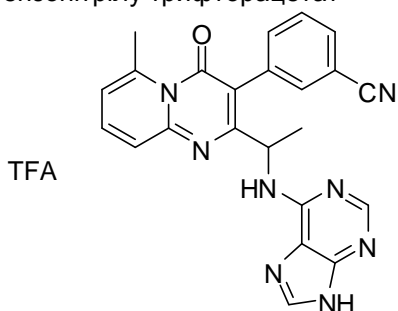
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (6-хлор-5-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4). РХМС для  $C_{22}H_{20}ClN_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 446,9$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,37 (ш. с, 2 H), 8,26 (с, 1 H), 7,82 (с, 1 H), 7,71 (дд,  $J = 9,1, 7,0$  Гц, 1 H), 7,45 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1 H), 6,97 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1 H), 5,21 - 5,10 (м, 1 H),  
 20 2,88 (с, 3 H), 2,33 (с, 3 H), 1,45 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H).

Приклад 82. 2-{1-[(2-Аміно-9H-пурін-6-іл)аміно]етил}-3-(6-хлор-5-метилпіридин-3-іл)-6-метил-4H-піридо[1,2-а]піримідин-4-ону трифторацетат



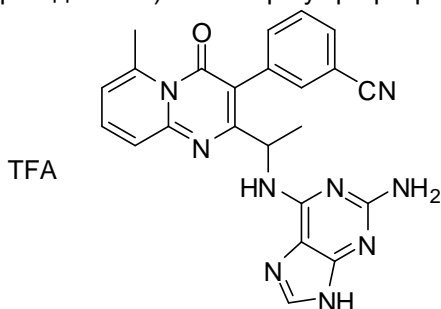
Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (6-хлор-5-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурін (замість 6-бром-9H-пурину на етапі 5). РХМС для  $C_{22}H_{21}ClN_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 462,0$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,74 (ш. с., 1 H), 8,24 (с, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 7,79 - 7,71 (м, 2 H), 7,50 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1 H), 7,29 - 7,14 (м, 2 H), 7,03 (д,  $J = 6,9$  Гц, 1 H), 5,23 - 5,16 (м, 1 H), 2,92 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H),  
 30 1,43 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3 H).

Приклад 83. 3-{6-Метил-4-оксо-2-[1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил]-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-3-іл}бензонітрілу трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (3-ціанофеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4) і тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4). РХМС для  $C_{23}H_{19}N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 422,9. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,46 (ш. с, 1 H), 8,40 (с, 2 H), 7,91 - 7,83 (м, 2 H), 7,81 - 7,76 (м, 1 H), 7,75 - 7,69 (м, 1 H), 7,69 - 7,63 (м, 1 H), 7,48 (д, J = 8,7 Гц, 1 H), 6,98 (д, J = 6,7 Гц, 1 H), 5,24 - 5,15 (ш. с, 1 H), 2,91 (с, 3 H), 1,46 (д, J = 6,6 Гц, 3 H).

Приклад 84. 3-(2-{1-[(2-Аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-метил-4-оксо-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-3-іл)бензонітрілу трифторацетат



Задану сполуку отримали за способом із приклада 49, використовуючи N-бромсукцинімід (замість N-йодсукциніміду на етапі 2), (3-ціанофеніл)боронову кислоту (замість фенілборонової кислоти на етапі 4), тетракіс(тріфенілфосфін)паладій(0) (замість дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладію на етапі 4) і 2-аміно-6-бромпурину (замість 6-бром-9Н-пурину на етапі 5). РХМС для  $C_{23}H_{20}N_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 438,0. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,73 (ш. с, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 7,84 - 7,80 (м, 2 H), 7,78 - 7,71 (м, 2 H), 7,64 (дд, J = 8,2, 8,0 Гц, 1 H), 7,49 (д, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,24 (ш. с, 2 H), 7,01 (д, J = 6,9 Гц, 1 H), 5,21 - 5,15 (м, 1 H), 2,92 (с, 3 H), 1,40 (д, J = 6,7 Гц, 3 H).

Приклад A1: Ферментний аналіз PI3K

Набір для люмінесцентного аналізу PI3-кінази, включаючи субстрат ліпідкінази, D-міо-фосфатидилінозитол 4,5-біфосфат (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>)D (+)-sn-1, О-октаноїлгліцерил, О-фосфозв'язаний (PIP<sub>2</sub>), біотинильований I(1,3,4,5)P<sub>4</sub>, PI(3,4,5)P<sub>3</sub> білковий аналізатор, був закуплений у компанії Echelon Biosciences (Salt Lake City, Юта). Набір виявлення GST AlphaScreen<sup>TM</sup>, включаючи донорні й акцепторні кульки, був закуплений у компанії PerkinElmer Life Sciences (Waltham, Массачусетс). PI3Kδ (p110δ /p85α) була закуплена в компанії Millipore (Bedford, Массачусетс). АТФ, MgCl<sub>2</sub>, DTT, ЕДТА, HEPES і CHAPS були закуплені в компанії Sigma-Aldrich (St. Louis, Міссурі).

Аналіз AlphaScreen<sup>TM</sup> на PI3Kδ

Реакцію кінази проводили в 384-лунковому планшеті REMP виробництва Thermo Fisher Scientific, з кінцевим об'ємом 40 мкл. Спочатку інгібітори серійно розбавили в ДМСО й помістили в лунки планшета, а потім додали інші компоненти реакції. Кінцева концентрація ДМСО в зразку склала 2%. Аналізи PI3K виконували при кімнатній температурі в 50 мМ розчині HEPES, pH 7,4, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ NaCl, 5 мМ DTT і 0,04% CHAPS. Реакції ініціювали додаванням АТФ, кінцеву реакційну суміш, що містить 20 мкМ PIP<sub>2</sub>, 20 мкМ АТФ, 1,2 нМ PI3Kδ, інкубували протягом 20 хвилин. Потім 10 мкл реакційної суміші перемістили в 5 мкл 50 нМ розчину біотинильованого I(1,3,4,5)P<sub>4</sub> у буфері, що погашає: 50 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl, 10 мМ ЕДТА, 5 мМ DTT, 0,1% Твін-20, а потім додали 10 мкл донорних і акцепторних кульок AlphaScreen<sup>TM</sup>, суспендованих у буфері, що погашає, що містить 25 нм білкового аналізатора PI(3,4,5)P<sub>3</sub>. Кінцева концентрація донорних і акцепторних кульок склала 20 мг/мл. Планшети закрили, а

потім інкубували планшети в темному місці при кімнатній температурі протягом 2 годин. Активність продукту визначили за допомогою мікропланшет-рідера Fusion-альфа (Perkin–Elmer). Визначення  $IC_{50}$  виконали побудовою кривої залежності процентної контрольної активності від логарифма концентрації інгібітору з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.0.

#### Приклад А2: Ферментний аналіз PI3K

Матеріали: субстрат ліпідкінази, фосфоінозитол-4,5-біфосфат (PIP2) був закуплений у компанії Echelon Biosciences (Salt Lake City, Юта). Ізоформи  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  і  $\gamma$  PI3K були закуплені в компанії Millipore (Bedford, Массачусетс). АТФ,  $MgCl_2$ , DTT, ЕДТА, MOPS і CHAPS були закуплені в компанії Sigma–Aldrich (St. Louis, Міссурі).

Реакцію кінази проводили в 96-лунковому планшеті із прозорим дном виробництва Thermo Fisher Scientific, з кінцевим об'ємом 24 мкл. Спочатку інгібітори серійно розбавили в ДМСО й помістили в лунки планшета, а потім додали інші компоненти реакції. Кінцева концентрація ДМСО в зразку складала 0,5%. Аналізи PI3K виконували при кімнатній температурі в 20 мМ розчині MOPS, pH 6,7, 10 мМ  $MgCl_2$ , 5 мМ DTT і 0,03% CHAPS. Підготовлена реакційна суміш містила 50 мкМ PIP2, кіназу й різні концентрації інгібіторів. Реакції ініціювали додаванням АТФ, що містить 2,2 мкКі  $[\gamma\text{-}^{33}P]\text{АТФ}$  до кінцевої концентрації 1000 мкМ. Кінцеві концентрації ізоформ  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  і  $\gamma$  PI3K у зразку склали 1,3, 9,43 2,9 і 10,8 мМ, відповідно. Реакційні суміші інкубували протягом 180 хвилин, реакції зупинили додаванням 100 мкл 1 М розчину фосфату калію, pH 8,0, 30 мМ буфера, що погашає, ЕДТА. Потім 100 мкл аликвоту реакційного розчину перенесли в 96-ячковий фільтрувальний планшет Millipore MultiScreen IP 0,45 мкм PVDF (фільтрувальний планшет попередньо зволожили 200 мкл 100% етанолу, дистильованою водою й 1 М розчином фосфату калію, pH 8,0, відповідно). Фільтрувальний планшет відсмоктували на приладі Millipore Manifold під вакуумом, промили 18  $\square$  200 мкл промивним буфером, що містить 1 М фосфату калію, pH 8,0 і 1 мМ АТФ. Після висушування відсмоктанням і промканням, планшет висушили на повітрі в інкубаторі при 37 °С протягом ночі. Потім до планшета приєднали перехідник Packard TopCount (Millipore), потім додали 120 мкл сцинтиляційної суміші Microscint 20 (Perkin Elmer) у кожну лунку. Планшет закрили і визначили радіоактивність продукту підрахунком сцинтиляцій на приладі Topcount (Perkin–Elmer). Визначення  $IC_{50}$  виконали побудовою кривої залежності процентної контрольної активності від логарифма концентрації інгібування, використовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism 3.0. сполуки, що мають значення  $IC_{50}$  10 мкМ і менш, вважалися активними. Дані, пов'язані із сполуками цього винаходу, представлені в таблиці 1.

#### Приклад А3: Аналіз сцинтиляційного наближення PI3K $\delta$

##### Матеріали

$[\gamma\text{-}^{33}P]\text{АТФ}$  (10 мКі/мл) був закуплений у компанії Perkin–Elmer (Waltham, Массачусетс). Субстрат ліпідкінази, D-міо-фосфатидилінозитол 4,5-біфосфат (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1, О-октаноїлгліцерил, О-фосфо-зв'язаний (PIP2), CAS 204858-53-7, був закуплений у компанії Echelon Biosciences (Salt Lake City, Юта). PI3K $\delta$  (p110 $\delta$ /p85 $\alpha$ ) була закуплена в компанії Millipore (Bedford, Массачусетс). АТФ,  $MgCl_2$ , DTT, ЕДТА, MOPS і CHAPS були закуплені в компанії Sigma–Aldrich (St. Louis, Міссурі). Сцинтиляційні кульки YSi SPA з аглютиніном пшеничних зародків (WGA) були закуплені в компанії GE Healthcare Life Sciences (Piscataway, Нью-Джерсі).

Реакцію кінази проводили в полістирольному 384-лунковому матричному білому планшеті виробництва Thermo Fisher Scientific, з кінцевим об'ємом 25 мкл. Спочатку інгібітори серійно розбавили в ДМСО й помістили в лунки планшета, а потім додали інші компоненти реакції. Кінцева концентрація ДМСО в зразку складала 0,5%. Аналізи PI3K виконували при кімнатній температурі в 20 мМ розчині MOPS, pH 6,7, 10 мМ  $MgCl_2$ , 5 мМ DTT і 0,03% CHAPS. Реакції ініціювали додаванням АТФ, кінцева реакційна суміш містила 20 мкМ PIP2, 20 мкМ АТФ, 0,2 мкКі  $[\gamma\text{-}^{33}P]\text{АТФ}$ , 4 нМ PI3K $\delta$ . Реакційні суміші інкубували протягом 210 хвилин, а потім зупинили реакції додаванням 40 мкл суспензії кульок SPA у буфері, що погашає: 150 мМ фосфату калію, pH 8,0, 20% гліцерину, 25 мМ ЕДТА, 40 мкМ АТФ. Кінцева концентрація кульок SPA складала 1,0 мг/мл. Планшети закрили й струшували протягом ночі при кімнатній температурі, потім центрифугували при 1800 об./хв. протягом 10 хвилин, радіоактивність продукту визначили сцинтиляційним підрахунком на приладі Topcount (Perkin–Elmer). Визначення  $IC_{50}$  виконали побудовою кривої залежності процентної контрольної активності від логарифма концентрації інгібітору, використовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism 3.0.

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментних аналізів PI3Kδ A1, A2 або A3\*

Приклад	PI3Kδ <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3Kδ <sup>b</sup> IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3Kα <sup>c</sup> IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3Kβ <sup>c</sup> IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3Kγ <sup>c</sup> IC <sub>50</sub> (нМ)
1	+++	+++			
2	++	+			
3	+++	+++			
4	+++	++			
5	+++	++			
6	+++	+++			
7	+++	++			
8	++	+			
9	+	+	++++	++++	++
10	+	+	++++	++++	++++
11	+	+	++++	++++	+++
12	+	+			
13	+	+	++++	++++	+++
14	++	++			
15	+	+	++++	++++	++++
17		+++			
18		+++			
19		+++			
20		+			
21		+			
22		++			
23		+			++++
24		++++			
25		++++			
26		+++			
27		+++			
28		++++			
29		++++			
30	+	+	++++	++++	++++
31		+++			
32		++			
33		+			
34		+			
35		++			
36		+++			
37		+++			
38		++			
39		1ий пік: +++ 2ий пік: +			
40		+			
41		++			
42		+++			
43		1ий пік: +++ 2ий пік: +			
44	+	+	++++	++++	++++
45		+			
46		+			
47		+++			
48		++			
49		+			
50		+			

Приклад	PI3K $\delta^a$ IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3K $\delta^b$ IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3K $\alpha^c$ IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3K $\beta^c$ IC <sub>50</sub> (нМ)	PI3K $\gamma^c$ IC <sub>50</sub> (нМ)
51		+++			
52		+			
53		+++			
54		+			
55		++++			
56		++++			
57		+			
58		+			
59		+			
60		+			
61		++++			
62		+++			
63		+++			
64		+			
65		+			
66		+			
67		+			
68		+++			
69		+++			
70		++			
71		+			++++
72		++++			
73		+			
74		+			
75		++++			
76		+++			
77		++			
78		+			
79		++++			
80		+++			
81		++++			
82		++++			
83		+++			
84		++			

\* "+" = <50 нМ; "++" = 50-100 нМ; "+++" = 100-500 нМ; "++++" = >500 нМ.

а. Результати в цьому стовпчику були отримані за даними аналізу А1, за винятком прикладів 15, 30 і 44, де використовувався аналіз А2.

б. Результати в цьому стовпчику були отримані за даними аналізу А3.

с. Результати в цьому стовпчику були отримані за даними аналізу А2.

#### Приклад В1: Аналіз проліферації В-клітин

- Для одержання В-клітин моноклеарні клітини периферичної крові людини (РВМС) виділили з периферійної крові нормального, що не вживає ліків донора, шляхом стандартного центрифугування із градієнтом щільності на приладі Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Piscataway, Нью-Джерсі) і інкубували з мікрокульками анти-CD19 (Miltenyi Biotech, Auburn, Каліфорнія). Потім В-клітини очистили позитивним імуновідбіром, використовуючи прилад autoMacs (Miltenyi Biotech), відповідно до інструкції виробника.
- Очищені В-клітини ( $2 \times 10^5$ /лунка/200 мкл) вирощували в 96-лункових ультра-низькозв'язуючих планшетах (Corning, Corning, Нью-Йорк) в RPMI1640, 10% ембріональної бичачої сироватки й анти-людського IgM F(ab')<sub>2</sub> кіз (Invitrogen, Carlsbad, Каліфорнія), у присутності різної кількості досліджуваних сполук, протягом трьох днів. Потім до культур В-клітин додавали [<sup>3</sup>H]-тимідин (1 мкКі/лунка) (PerkinElmer, Boston, Массачусетс) у розчині фосфатної буферної солі протягом додаткових 12 годин, потім уведені радіоактивні сполуки відокремили фільтрацією з водою через фільтри GF/B (Packard Bioscience, Meriden,

Коннектикут) і виміряли методом підрахунку рідинної сцинтиляції за допомогою TopCount (Packard Bioscience). сполуки, що мають значення  $IC_{50}$  10 мкМ і менш, вважалися активними. У таблиці 2 представлені дані, пов'язані із сполука ми цього винаходу.

Таблиця 2

Дані  $IC_{50}$  для аналізу проліферації В-клітин\*

Приклад	В-клітини $IC_{50}$ (нМ)
1	+
2	+++
3	+
4	+
5	+
6	++
7	++++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
15	+
30	+
44	+
71	+

\* “+” = <50 нМ;

“++” = 50-100 нМ;

“+++” = 100-500 нМ;

“++++” = >500 нМ.

5

Приклад В2: Аналіз проліферації клітин Пфейфера

Клітинна лінія Пфейфера (дифузійний мікроманометр із більших В-Клітин) була закуплена в компанії ATCC (Manassas, Вірджинія), і зберігалася в рекомендованому клітинному середовищі (RPMI і 10% ембріональної бичачої сироватки). Для виміру антипроліферативної активності розглянутих РІЗКб, клітини Пфейфера висіяли в культуральне середовище ( $2 \times 10^3$  клітин / лунка/ на 200 мкл) в 96-лункові ультра-низькозв'язуючі планшети (Corning, Corning, Нью-Йорк), у присутності або у відсутності концентраційного діапазону досліджуваних сполук. Через 3-4 дня до клітинних культур додавали [ $^3H$ ]-тимідин (1 мкКі/лунка) (PerkinElmer, Boston, Массачусетс) у розчині фосфатної буферної солі протягом додаткових 12 годин, потім введені радіоактивні сполуки відокремили фільтрацією з водою через фільтри GF/B (Packard Bioscience, Meriden, Коннектикут) і виміряли методом підрахунку рідинної сцинтиляції за допомогою TopCount (Packard Bioscience). У таблиці 3 представлені дані, пов'язані із сполуками цього винаходу.

Таблиця 3

Дані  $IC_{50}$  для аналізу проліферації клітин Пфейфера\*

Приклад	$IC_{50}$ (нМ)
1	+++
2	+
3	+++
4	+++
5	++
6	+++

Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)
7	++++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+++
13	+
14	+++++
15	+
17	+++
18	++
19	+++++
20	++
21	++
22	+++
23	+
24	+++
25	++++
27	+++
30	+
31	+++
32	+
33	+
34	+
35	+
36	++
37	++
38	++
39	Перший пік: +++ Другий пік: +
40	++
41	++
42	+++
43	Перший пік: +++ Другий пік: +
44	+
45	++
46	+
48	++
49	++
50	+
51	+++
52	++
53	++
54	++
57	++
58	+
59	+++
60	++
62	++++
63	+++
64	++
65	++
66	+++
67	++
68	++++



Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)
69	++
70	+
71	+
72	++++
73	+
74	+
75	++++
76	+++
77	+
78	+++
80	+++
83	+++
84	+++

\* “+” = <50 нМ; “++” = 50-100 нМ; “+++” = 100-500 нМ; “++++” = 500-1000 нМ; “+++++” = >1000 нМ.

#### Приклад С: Аналіз фосфорилування Акт

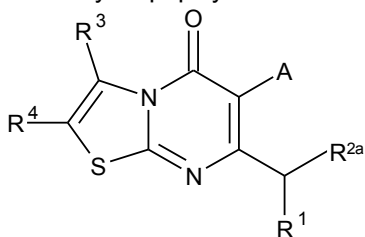
- Клітини Ramos (лімфоцити В лімфоми Беркитта) закупили в компанії ATCC (Manassas, Вірджинія) і зберігали в RPMI1640 і 10% ембріональної бичачої сироватки. Клітини ( $3 \times 10^7$  клітин /пробірка/3 мл в RPMI) інкубували з різними кількостями досліджуваних сполук протягом 2 годин при 37 °С, а потім стимулювали анти-людським IgM F(ab')<sub>2</sub> кіз (5 мкг/мл) (Invitrogen) протягом 17 хвилин на водяній лазні при 37 °С. Стимульовані клітини зупинили при 4 °С із центрифугуванням і приготували повні клітинні екстракти за допомогою 300 мкл лізисного буфера (Cell Signaling Technology, Danvers, Массачусетс). Отримані лізати обробили ультразвуком і зібрали надосадкові рідини. Ступінь фосфорилування Акт у надосадових рідинах аналізували з використанням сендвичевих наборів ELISA PathScan фосфо-Акт1 (Ser473) (Cell Signaling Technology), відповідно до інструкції виробника.

- Різні модифікації цього винаходу, крім описаних у даному документі, є зрозумілими фахівцям у даній галузі з попереднього опису. Передбачається, що такі модифікації також входять до складу прикладеної формули винаходу. Всі посилання, включаючи всі патенти, заявки на патенти й публікації, згадані в справжній заявці на патент, включені в дану заявку шляхом посилання в повному обсязі.

20

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

##### 1. Сполука формули IId



IId

- 25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

- A є арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де вказані C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, галогенсульфанілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>,

- $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;  
 $R^1$  є  $NR^AR^B$ ;
- 5  $R^{2a}$  є H, галогеном, OH, CN,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галогеналкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом, арилом, циклоалкілом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, арилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом або гетероциклоалкілалкілом, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галогеналкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3
- 10 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогенсульфанілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;
- 15  $R^3$  і  $R^4$  незалежно вибрані з H, галогену, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або
- 20 гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;
- 25  $R^A$  є гетероарилом, гетероциклоалкілом, гетероарилалкілом або гетероциклоалкілалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $-(C_{1-4}алкіл)_r-Cu^1$ , галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогенсульфанілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,
- 30  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  і  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;  
 $R^B$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, арил, циклоалкіл,
- 35 гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,
- 40  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;  
 $Su^1$  є арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогенсульфанілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,
- 45  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  і  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;  
 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, арил, циклоалкіл,
- 50 гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,
- 55  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;  
 або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,

$\text{NR}^{\text{C}5}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{C}5}\text{R}^{\text{d}5}$ ,  $\text{NR}^{\text{C}5}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a}5}$ ,  $\text{C(=NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{C}5}\text{R}^{\text{d}5}$ ,  $\text{NR}^{\text{C}5}\text{C(=NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{C}5}\text{R}^{\text{d}5}$ ,  $\text{S(O)R}^{\text{b}5}$ ,  $\text{S(O)}\text{NR}^{\text{C}5}\text{R}^{\text{d}5}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}5}$ ,  $\text{NR}^{\text{C}5}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}5}$ ,  $\text{NR}^{\text{C}5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{C}5}\text{R}^{\text{d}5}$  і  $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{C}5}\text{R}^{\text{d}5}$ ;  $\text{R}^{\text{a}1}$ ,  $\text{R}^{\text{b}1}$ ,  $\text{R}^{\text{c}1}$  і  $\text{R}^{\text{d}1}$  незалежно вибрані з H, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>2-6</sub>-алкенілу, С<sub>2-6</sub>-алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де вказані С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл, С<sub>2-6</sub>-алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замінниками, незалежно вибраними з С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; або R<sup>c1</sup> і R<sup>d1</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замінниками, незалежно вибраними з С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup> і R<sup>d2</sup> незалежно вибрані з H, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>2-6</sub>-алкенілу, С<sub>2-6</sub>-алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де вказані С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл, С<sub>2-6</sub>-алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замінниками, незалежно вибраними з С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; або R<sup>c2</sup> і R<sup>d2</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замінниками, незалежно вибраними з С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> і R<sup>d3</sup> незалежно вибрані з H, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>2-6</sub>-алкенілу, С<sub>2-6</sub>-алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де вказані С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл, С<sub>2-6</sub>-алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замінниками, незалежно вибраними з С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; або R<sup>c3</sup> і R<sup>d3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу або гетероарильну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замінниками, незалежно вибраними з С<sub>1-6</sub>-алкілу, галогену, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> незалежно вибрані з H, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>b5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> і C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> і R<sup>d5</sup> незалежно вибрані з H, С<sub>1-</sub>



5

10

20

25

35

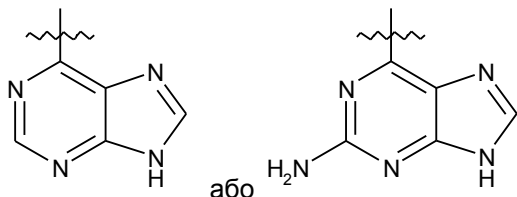
40

45

55

60

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^A$  є:



18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^B$  вибраний з Н і  $C_{1-6}$ алкілу.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з  $R^B$  є Н.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^{2a}$  є Н, галогеном, ОН, CN,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галогеналкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом або  $C_{2-6}$ алкінілом, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галогеналкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл або  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогенсульфанілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^{2a}$  є галогеном, ОН, CN,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галогеналкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом або  $C_{2-6}$ алкінілом, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галогеналкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл або  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогенсульфанілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^{2a}$  є Н, галогеном, ОН, CN,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галогеналкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом або  $C_{2-6}$ алкінілом.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^{2a}$  є метилом або етилом.

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^3$  є галогеном, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом, арилом, циклоалкілом, гетероариллом, гетероциклоалкілом, арилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом і гетероциклоалкілалкілом, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^3$  є Н, галогеном, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$  або  $C_{1-6}$ алкілом, де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^3$  є Н або  $C_{1-6}$ алкілом.

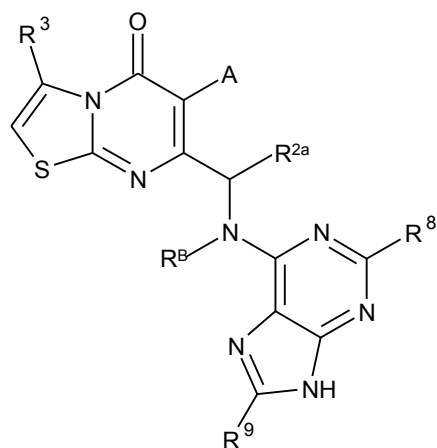
27. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^3$  є  $C_{1-6}$ алкілом.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^3$  є метилом.

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^4$  незалежно вибраний з Н, галогену,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{1-6}$ галогеналкілу.

30. Сполука за будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^4$  є Н.

31. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу IIg:



, IIg

де  $R^8$  і  $R^9$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ .

32. Сполука за п. 1, де:

A є арилом або гетероарилом, кожний необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, CN і  $OR^a$ ;

$R^1$  є  $NR^A R^B$ ;

$R^{2a}$  є  $C_{1-6}$ алкілом;

$R^3$  і  $R^4$  незалежно вибрані з H, галогену, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$  і  $C_{1-6}$ алкілу; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену;

$R^A$  є гетероарилом, що необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу, CN,  $OR^{a1}$  і  $NR^{c1}R^{d1}$ ;

$R^B$  є H;

кожний  $R^a$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$ алкілу;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$ алкілу, де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

кожний  $R^{a3}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$ алкілу, де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену.

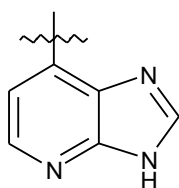
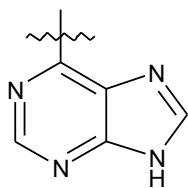
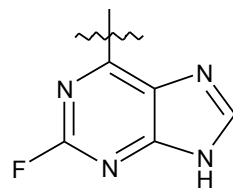
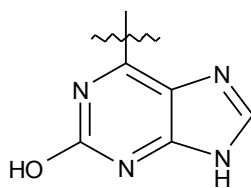
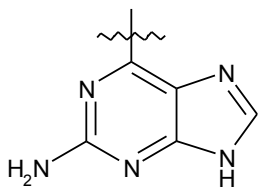
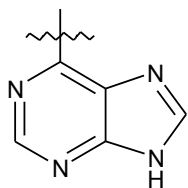
33. Сполука за п. 32 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

A є фенілом, 5-членним гетероарилом або 6-членним гетероарилом, кожний необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу, CN і  $OR^a$ ;

$R^1$  є  $NR^A R^B$ ;  $R^{2a}$  є  $C_{1-6}$ алкілом;

$R^3$  і  $R^4$  незалежно вибрані з H, галогену, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$  і  $C_{1-6}$ алкілу; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену;

$R^A$  вибраний з:



$R^B$  є H;

кожний  $R^a$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$ алкілу; і

кожний  $R^{a3}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$ алкілу, де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену.

34. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи:

- 3-метил-6-феніл-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-метил-6-феніл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 6-(3-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-  
 5-ону;  
 6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-  
 ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону і  
 3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-6-піридин-2-іл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону або  
 фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезгаданих сполук.  
 35. Сполука за п. 1, вибрана з групи:  
 6-(3,5-дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 6-(3,5-дифторфеніл)-7-{1-[(2-фтор-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-6-піридин-4-іл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-6-(1,3-тіазол-2-іл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-6-(1,3-тіазол-4-іл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 6-(4-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3,5-дифторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-  
 ону;  
 6-(3,5-дифторфеніл)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-фторфеніл)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-феніл-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 6-(3-фторфеніл)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 6-феніл-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 3-метил-6-(4-метилфеніл)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 6-(3-хлорфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 6-(3-хлор-5-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-  
 5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 7-{1-[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]етил}-6-(2-хлорфеніл)-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 6-(2-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 6-(2,3-дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-  
 ону;  
 6-(5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-  
 ону;  
 6-(2-хлорфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-ону;  
 6-(2,5-дифторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-  
 ону;  
 6-(3-фторфеніл)-7-[(1S)-1-(3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-іламіно)етил]-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 6-(3-фторфеніл)-7-[(1S)-1-(2-гідрокси-9H-пурин-6-іл)аміно]етил]-3-метил-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону;  
 6-(3-фторфеніл)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-3-(трифторметил)-5H-[1,3]тіазоло[3,2-  
 а]піримідин-5-ону або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезгаданих сполук.  
 36. Сполука за п. 1, що є 6-(3-фторфеніл)-3-метил-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-5-  
 [1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин-5-оном або його фармацевтично прийнятною сіллю.



37. Сполука за п. 1, що є (S)-7-[1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-6-(3-фторфеніл)-3-метил-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-5-оном або його фармацевтично прийнятною сіллю.
38. Композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
- 5 39. Спосіб модулювання активності кінази PI3K, в якому здійснюють взаємодію кінази із сполукою за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятною сіллю.
40. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що PI3K вибирають із групи, яка складається з PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  та PI3K $\delta$ .
41. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що вказана PI3K включає мутацію.
- 10 42. Спосіб за будь-яким із пп. 39-41, який **відрізняється** тим, що вказане модулювання є інгібуванням.
43. Спосіб за будь-яким із пп. 39-41, де вказана сполука є селективним інгібітором PI3K $\delta$  у порівнянні з одним або більше PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$ .
44. Спосіб лікування захворювання пацієнта, де вказане захворювання пов'язане з аномальною експресією або активністю кінази PI3K, що передбачає введення вказаному пацієнту
- 15 терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятною солі.
45. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що вказане захворювання є остеоартритом, рестенозом, атеросклерозом, кістковою патологією, артритом, діабетичною ретинопатією, псоріазом, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, запаленням, ангиогенезом,
- 20 панкреатитом, захворюванням нирок, запальними захворюваннями кишечника, міастенією, розсіяним склерозом або синдромом Шегрена.
46. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що PI3K вибирають із групи, яка складається з PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  та PI3K $\delta$ .
- 25 47. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що PI3K є PI3K $\delta$ .
48. Спосіб за будь-яким із пп. 44-47, який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять більше однієї із вказаних сполук.
49. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що сполуку вводять у комбінації з інгібітором кінази, що інгібує іншу кіназу, крім кінази PI3K.
- 30 50. Спосіб лікування імунopatологічних захворювань у пацієнта, що передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятною солі.
51. Спосіб за п. 50, який **відрізняється** тим, що вказане імунopatологічне захворювання є ревматоїдним артритом, алергією, астмою, гломерулонефритом, вовчаком або запаленням,
- 35 пов'язаним з будь-яким з вищезгаданих захворювань.
52. Спосіб лікування раку у пацієнта, що передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятною солі.
53. Спосіб за п. 52, який **відрізняється** тим, що вказаний рак є раком грудей, простати,
- 40 ободової кишки, тіла матки, мозку, сечового міхура, шкіри, матки, яєчників, легенів, підшлункової залози, нирок, шлунка або гематологічним раком.
54. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що вказаний гематологічний рак є гострим мієлобластним лейкозом, хронічним мієлоїдним лейкозом або лімфомою В-клітин.
55. Спосіб лікування хвороби легенів у пацієнта, що передбачає введення вказаному пацієнту
- 45 терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятною солі.
56. Спосіб за п. 55, який **відрізняється** тим, що вказана хвороба легенів є гострим ушкодженням легенів (ГУЛ) або синдромом розладу дихання в дорослих (РДСД).



---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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