



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120945** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00

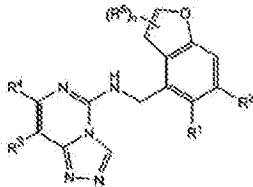
МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

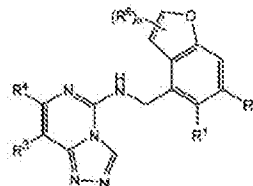
<p>(21) Номер заявки: а 2017 04770</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.12.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.03.2020</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/CN2014/094644, PCT/CN2015/095320</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.12.2014, 23.11.2015</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN, CN</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.11.2017, Бюл.№ 22</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2020, Бюл.№ 5</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/IB2015/059843, 21.12.2015</p>	<p>(72) Винахідник(и): Чань Хе Мань (US), Гу Сян-Цзюй Джастін (CN), Хуан Ін (CN), Лі Лін (CN), Мі Юань (CN), Цзі Вей (CN), Сендзік Мартін (US), Сунь Юнфен (CN), Ван Лун (CN), Юй Чжентянь (CN), Чжан Хайлун (CN), Чжан Цзі Юе (джефф) (CN), Чжан Мань (CN), Чжан Цюн (CN), Чжао Кехао (CN)</p> <p>(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland (CH)</p> <p>(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 03/044021 A2, 30.05.2003 WO 2014/144747 A1, 18.09.2014</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) СПОЛУКИ ТРИАЗОЛОПІРИМІДИНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, за умови, що вона показана як придатна для лікування PRC2-опосередкованого захворювання або розладу:



у якій R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та n приймають значення, визначені в формулі.

**UA 120945 C2**

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

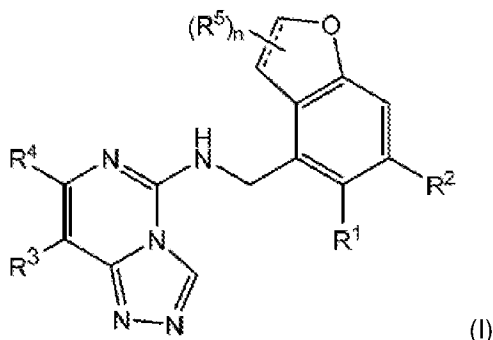
Дане розкриття відноситься до сполук триазолопіримідину, до композицій, що включають такі сполуки, та до їх застосування для лікування опосередковуваних Polycomb репресивним комплексом 2 (PRC2) захворювань або розладів.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Білки групи polycomb (PcG) є ферментами, що модифікують хроматин, розрегульованими при багатьох випадках раку у людини. Polycomb репресивний комплекс 2 (PRC2), що включає SUZ12 (супресор zeste 12), EED (ембріональний розвиток ектодерми) та каталітичну субодиницю, EZH2 (енхансер гомолога zeste 2), пригнічує гени шляхом метилювання основного гістону H3 лізину 27 (H3K27me3) у та навколо промоторних областей генів-мішеней. PRC2 є критичним компонентом клітинного механізму, що приймає участь у епігенетичній регуляції транскрипції генів, та виконує критичну функцію у розвитку та диференціюванні та регенерації тканин. Незважаючи на те, що EZH2 є каталітичною субодиницею, PRC2 вимагає щонайменше EED та SUZ12 для своєї метилтрансферазної активності. EED, SUZ12 та EZH2 суперекспресуються у багатьох випадках раку, включаючи, але не обмежуючись ними, рак молочної залози, рак передміхурової залози, гепатоцелюлярний рак і т.д. EZH2-активуючі мутації були ідентифіковані у пацієнтів з DLBCL (дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома) та пацієнтів з FL (фолікулярна лімфома). Інгібування активності метилтрансферази PRC2 сполуками, що конкурують із кофактором S-аденозил метіоніном (SAM) при DLBCL, обертає метилювання H3K27, повторно активує експресію цільових генів та інгібує ріст пухлини. Тому PRC2 представляє фармакологічну мішень для DLBCL та інших ракових захворювань. Зокрема, існує потреба у невеликих молекулах, що інгібують активність PRC2. Даний винахід задовольняє цю потребу.

СУТЬ ВІНАХОДУ

25 Дане розкриття відноситься до сполуки Формули (I):



у якій R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та n приймають значення, визначені тут, включаючи її стереоізомери, таутомери, фармацевтично прийнятні солі, поліморфи або сольвати, які можуть бути використані для лікування PRC2-опосередкованих захворювань або розладів.

30 Дане розкриття також відноситься до способів та проміжних сполук для одержання сполук згідно із даним розкриттям.

Дане розкриття також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають щонайменше одну зі сполук згідно з даним розкриттям та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт. Фармацевтична композиція може додатково включати щонайменше один додатковий терапевтичний агент. Особливий інтерес представляють додаткові терапевтичні агенти, вибрані з: інших протиракових агентів, імуномодуляторів, антиалергічних агентів, агентів проти нудоти (або протиблювотних засобів), знеболюючих засобів, цитопротекторних агентів та їх комбінацій.

40 Сполуки згідно з даним розкриттям можуть використовуватися у лікуванні захворювань або розладів, опосередковуваних EED та/або PRC2.

Сполуки згідно з даним розкриттям можуть використовуватися у терапії.

Сполуки згідно з даним розкриттям можуть використовуватися для одержання лікарського засобу для лікування захворювань або розладів, опосередковуваних EED та/або PRC2.

45 Дане розкриття відноситься до способу лікування захворювань або розладів, опосередковуваних EED та/або PRC2, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості першого терапевтичного агенту, якщо буде потреба із другим терапевтичним агентом, причому перший терапевтичний агент є сполукою згідно з даним розкриттям, та другий терапевтичний агент є одним іншим типом терапевтичного агенту.

50 Приклади захворювань або розладів, опосередковуваних EED та/або PRC2, включають, але не обмежені ними, такі як: дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна

лімфома, інші лімфоми, лейкоз, множинна мієлома, мезотеліома, рак шлунку, злоякісна паличкоподібна пухлина, гепатоцелюлярний рак, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак жовчної протоки та жовчного міхура, рак сечового міхура, пухлини головного мозку, включаючи нейробластому, шванному, гліому, гліобластому та астроцитому, рак шийки матки, рак товстої кишки, меланому, рак ендометрію, рак стравоходу, рак голови та шиї, рак легенів, рак носоглотки, рак яєчника, рак підшлункової залози, нирково-клітинний рак, рак прямої кишки, рак щитовидної залози, пухлини паращитовидної залози, пухлини матки та саркоми м'яких тканин, такі як рабдоміосаркома (RMS), саркома Капоши, синовіальна саркома, остеосаркома та саркома Юінга.

Дане розкриття відноситься до способу лікування захворювань або розладів, опосередковуваних EED та/або PRC2, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості першого терапевтичного агенту, якщо буде потреба із другим терапевтичним агентом, причому перший терапевтичний агент є інгібітором EED, та другий терапевтичний агент є одним іншим типом терапевтичного агенту; причому захворювання або розлади обрані з дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми, інших лімфом, лейкозу, множинної мієломи, раку шлунку, злоякісної паличкоподібної пухлини та гепатоцелюлярного раку.

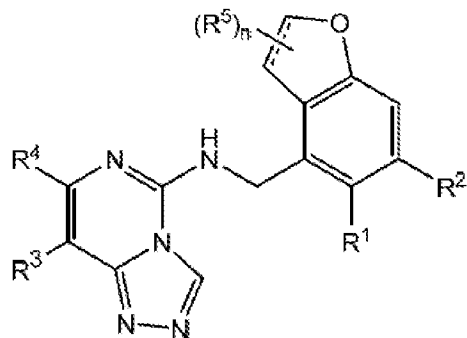
Сполуки згідно з даним розкриттям можуть використовуватися індивідуально, у комбінації з іншими сполуками згідно з даним розкриттям або у комбінації з одним або більш, переважно один - двома іншими агентами, одночасно або послідовно.

Інші ознаки та переваги даного розкриття будуть очевидні з наступного докладного опису та формули винаходу.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

I. СПОЛУКИ

У першому аспекті дане розкриття відноситься, *inter alia*, до сполуки Формули (I):



(I)

або до її фармацевтично прийнятної солі, у якій:

— позначає простий зв'язок або подвійний зв'язок;

R¹ та R² незалежно позначають H або галоген;

R³ незалежно вибраний з: галогену, фенілу та 5-6-членного гетероарилу, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначений феніл та гетероарил заміщений 0-3 R^{3A};

кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, -(O)_m-(C₁-C₆ алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C₁-C₆ галогеналкілу, C₁-C₆ галогеналкокси, R^{3C}, -OR^{3C}, -C(=O)R^{3D}, NR^{3E}R^{3F}, -C(=O)NR^{3E}R^{3F}, -NHC(=O)R^{3D}, -S(=O)₂R^{3D}, -S(=O)₂NR^{3E}R^{3F}, -NHS(=O)₂(C₁-C₄ алкілу) та -CR^{3C}R^{3E}R^{3G};

R^{3B} незалежно вибраний з: OH, NR^eR^f, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NR^eR^f, -S(=O)₂(C₁-C₄ алкілу), -NHC(=O)(C₁-C₄ алкілу) та 5-6-членного гетероциклоалкілу, що включає атоми вуглецю та 1-2 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначений гетероциклоалкіл заміщений 0-2 R^c;

кожен R^{3C} незалежно вибраний з: C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу та 4-7-членного гетероциклу, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому кожна група заміщена 0-2 R^c;

кожен R^{3D} незалежно вибраний з: C₁-C₄ алкілу та R^{3C};

R^{3E} та R^{3G}, у кожному випадку, незалежно вибрані з: H та C₁-C₄ алкілу;

кожен R^{3F} незалежно вибраний з: H та C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^d;

R⁴ незалежно вибраний з: H, галогену та C₁-C₄ алкілу;

R⁵ незалежно вибраний з OH та C₁-C₄ алкілу;

кожен R^a незалежно вибраний з: H, →O, C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₄ алкілу), -CO₂(C₁-C₄ алкілу), C₃-C₆ циклоалкілу та бензилу;

R^b незалежно вибраний з: галогену, OH та C₁-C₄ алкокси;

кожен R^c незалежно вибраний з: =O, галогену, OH, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ галогеналкілу, C₁-C₄ алкокси та C₁-C₄ галогеналкокси;

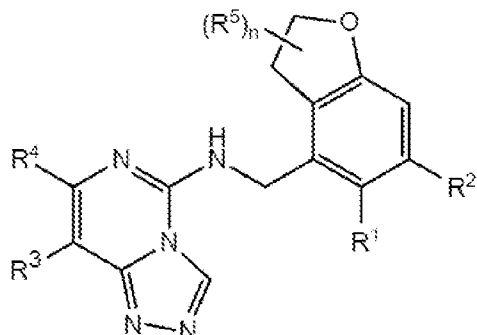
R^d незалежно вибраний з: OH та NR^eR^f;

R^e та R^f, у кожному випадку, незалежно вибрані з: H та C₁-C₄ алкілу;

5 кожен р незалежно вибраний з 0, 1 та 2; та

m та n, у кожному випадку, незалежно вибрані з 0 та 1.

У іншому аспекті дане розкриття відноситься до сполуки Формули (IA):



(IA)

або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах першого аспекту; у якій:

10 R¹ та R² незалежно позначають H або галоген;

R³ незалежно вибраний з: галогену, фенілу та 5-6-членного гетероарилу, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначений феніл та гетероарил заміщений 0-3 R^{3A};

15 кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, -(O)_m-(C₁-C₆ алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C₁-C₆ галогеналкілу, C₁-C₆ галогеналкокси, R^{3C}, -OR^{3C}, -C(=O)R^{3D}, NR^{3E}R^{3F}, -C(=O)NR^{3E}R^{3F}, -NHC(=O)R^{3D}, -S(=O)₂R^{3D}, -S(=O)₂NR^{3E}R^{3F}, -NHS(=O)₂(C₁-C₄ алкілу) та -CR^{3C}R^{3E}R^{3G};

20 R^{3B} незалежно вибраний з: OH, NR^eR^f, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NR^eR^f, -S(=O)₂(C₁-C₄ алкілу), -NHC(=O)(C₁-C₄ алкілу) та 5-6-членного гетероциклоалкілу, що включає атоми вуглецю та 1-2 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначений гетероциклоалкіл заміщений 0-2 R^c;

кожен R^{3C} незалежно вибраний з: C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу та 4-7-членного гетероциклу, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому кожна група заміщена 0-2 R^c;

25 кожен R^{3D} незалежно вибраний з: C₁-C₄ алкілу та R^{3C};

R^{3E} та R^{3G}, у кожному випадку, незалежно вибрані з: H та C₁-C₄ алкілу;

кожен R^{3F} незалежно вибраний з: H та C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^d;

R⁴ незалежно вибраний з: H, галогену та C₁-C₄ алкілу;

R⁵ незалежно позначає C₁-C₄ алкіл;

30 кожен R^a незалежно вибраний з: H, →O, C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₄ алкілу), -CO₂(C₁-C₄ алкілу), C₃-C₆ циклоалкілу та бензилу;

R^b незалежно вибраний з: галогену, OH та C₁-C₄ алкокси;

кожен R^c незалежно вибраний з: =O, галогену, OH, C₁-C₄ алкілу, C₁-C₄ галогеналкілу, C₁-C₄ алкокси та C₁-C₄ галогеналкокси;

R^d незалежно вибраний з: OH та NR^eR^f;

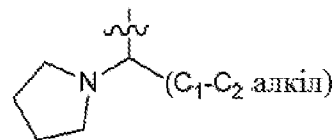
35 R^e та R^f, у кожному випадку, незалежно вибрані з: H та C₁-C₄ алкілу;

кожен р незалежно вибраний з 0, 1 та 2; та

m та n, у кожному випадку, незалежно вибрані з 0 та 1.

У другому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах першого аспекту; у якій:

40 кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, -(O)_m-(C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C₁-C₄ галогеналкілу, C₁-C₄ галогеналкокси, R^{3C}, -C(=O)R^{3D}, NR^{3E}R^{3F}, -C(=O)NR^{3E}R^{3F}, -S(=O)₂R^{3D}, -



S(=O)₂NHR^{3F}, -NHS(=O)₂(C₁-C₄ алкілу), -O-C₃-C₆ циклоалкілу та

R^a незалежно вибраний з: H, →O, C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₄ алкілу), -CO₂(C₁-C₄ алкілу) та C₃-C₆ циклоалкілу;

45 R⁴ позначає H;

m незалежно вибраний з 0 та 1; та n=0.

У третьому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах першого або другого аспекту; у якій:

5 R¹ незалежно позначає H або F;

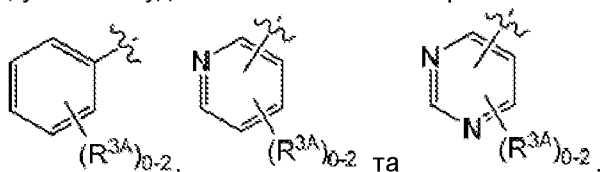
R² позначає H; та

R³ незалежно вибраний з: фенілу та 6-членного гетероарилу, що включає атоми вуглецю та 1-2 гетероатоми, вибрані з N та NR^a; причому зазначений феніл та гетероарил заміщений 0-3 R^{3A}.

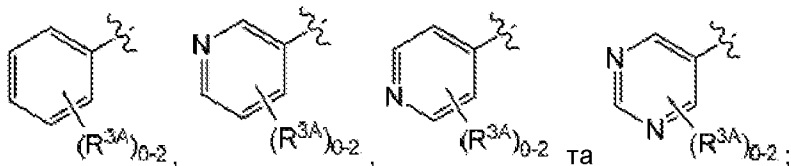
10 У четвертому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з першого, другого та третього аспектів; у якій:

R³ незалежно вибраний з: фенілу, піридилу, піримідилу, піридазинілу та піразинілу; причому кожна група заміщена 0-3 R^{3A}.

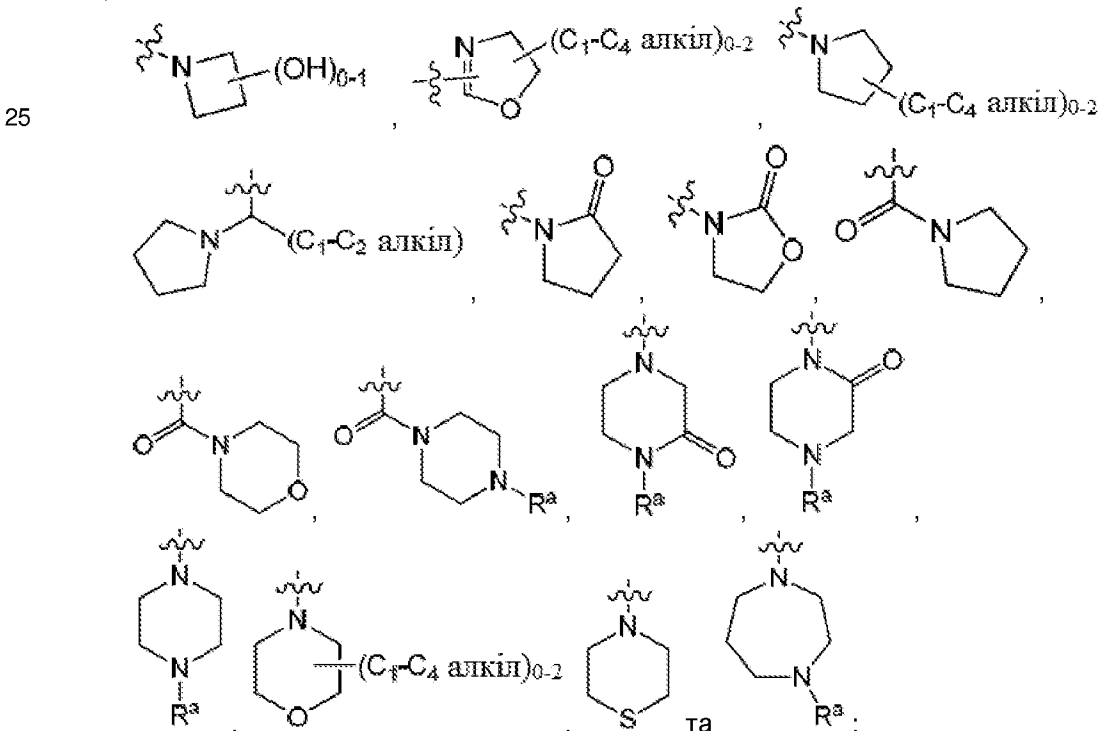
15 У п'ятому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з аспектів з першого по четвертий, у якій:



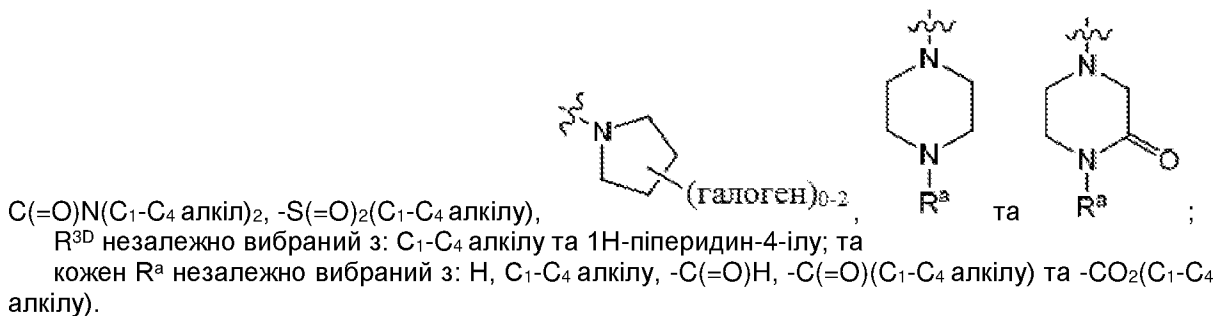
У шостому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з аспектів з першого по п'ятий, у якій:



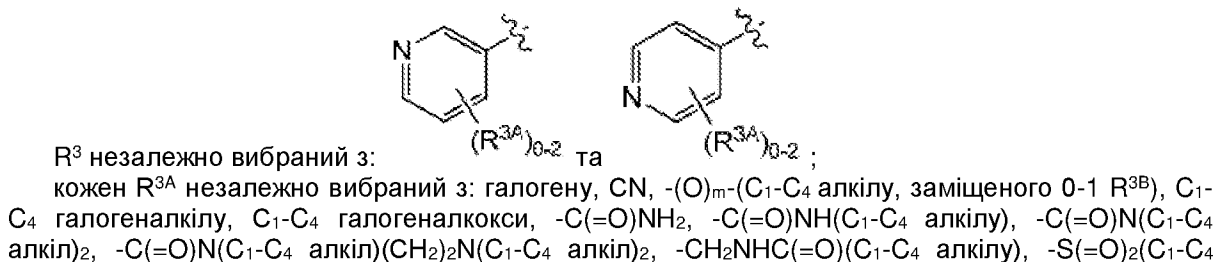
20 кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, -(O)_m-(C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C₁-C₄ галогеналкілу, C₁-C₄ галогеналкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкілу), -C(=O)N(C₁-C₄ алкіл)₂, -C(=O)N(C₁-C₄ алкіл)(CH₂)₂N(C₁-C₄ алкіл)₂, -CH₂NHC(=O)(C₁-C₄ алкілу), -S(=O)₂R^{3D}, -S(=O)₂NH(C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 OH), -NHS(=O)₂(C₁-C₄ алкілу), NH₂, -NH(C₁-C₄ алкілу), -N(C₁-C₄ алкіл)₂, C₃-C₆ циклоалкілу,



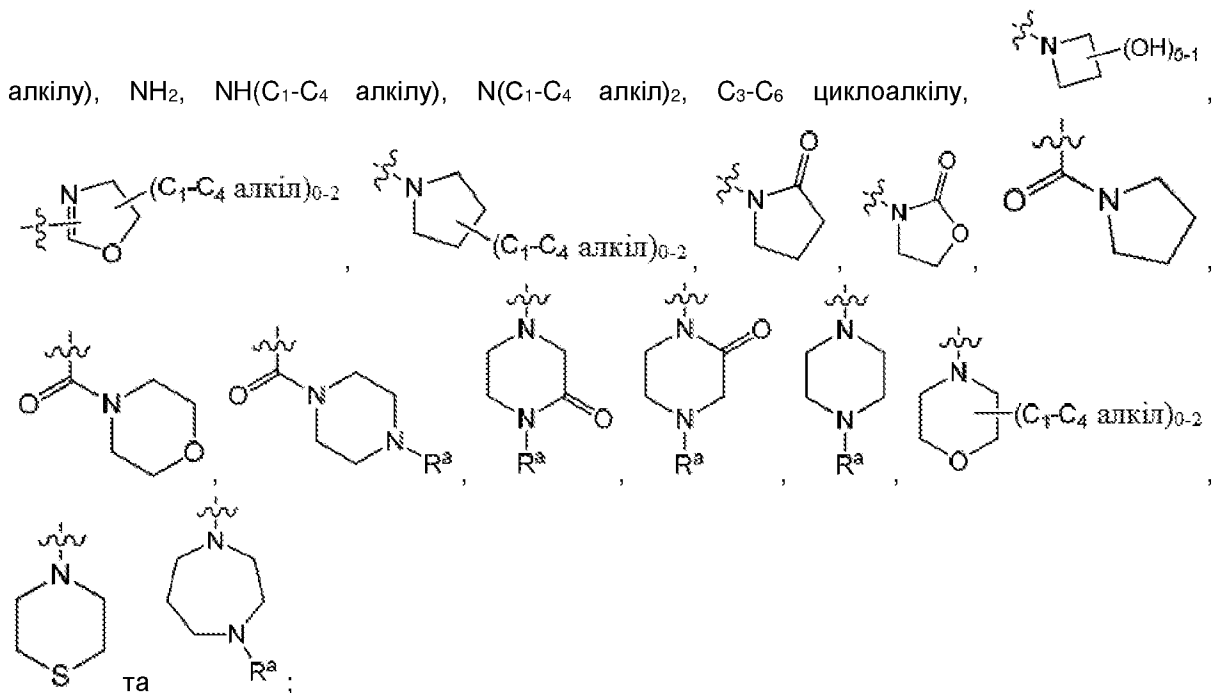
R^{3B} незалежно вибраний з: OH, NH₂, NH(C₁-C₄ алкілу), N(C₁-C₄ алкіл)₂, C₁-C₄ алкокси, -



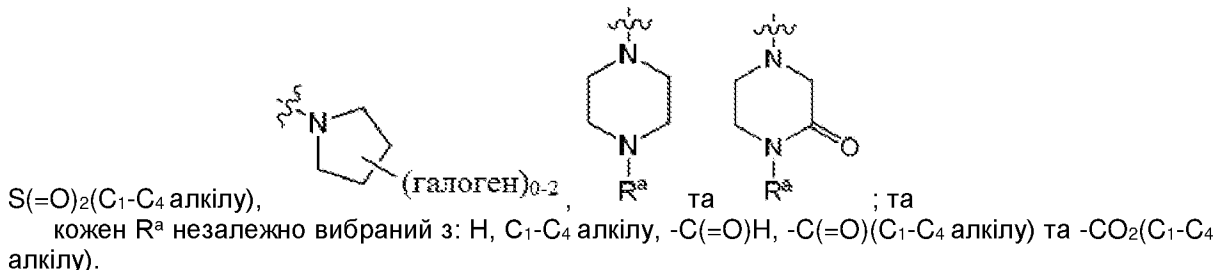
5 У сьомому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з аспектів з першого по шостий, у якій:



10 алкілу), $NH_2, NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, C_3-C_6$ циклоалкілу,

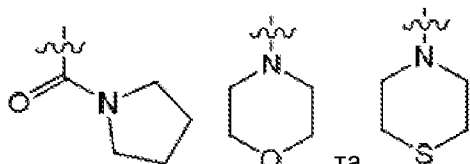


15 R^{3B} незалежно вибраний з: OH, $N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, C_1-C_4$ алкокси, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -$



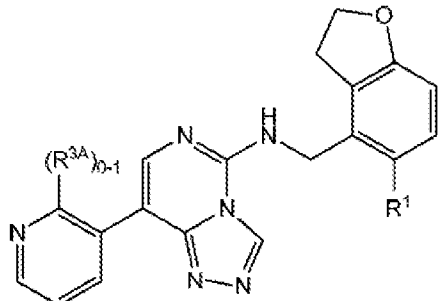
20 У восьмому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з аспектів з першого по сьомий, у якій:

кожен R^{3A} незалежно вибраний з: F, Cl, $CH_3, -CH_2OH, CH_2F, CHF_2, CF_3, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -OCH(CH_3)_2, -OCHF_2, -C(=O)N(CH_3)_2, -CH_2NHC(=O)CH_3, -S(=O)_2CH_3, NH_2,$



циклопропілу,

У дев'ятому аспекті дане розкриття відноситься до сполуки Формули (IA-1):



(IA-1)

5 або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з описаних вище аспектів; у якій:

R¹ незалежно позначає H або F; та

R^{3A} незалежно вибраний з: F, CH₃, -CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃ та -OCH₃.

У десятому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах першого або другого аспекту; у якій:

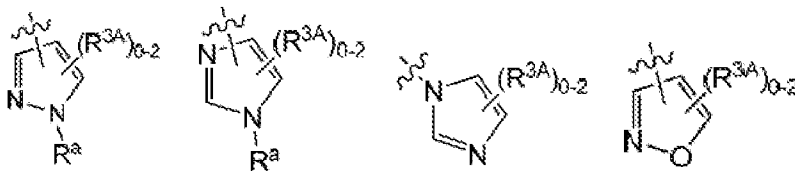
10 R¹ незалежно позначає H або F;

R² позначає H;

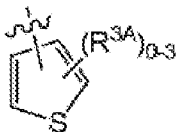
R³ незалежно позначає 5-членний гетероарил, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатомів, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначений гетероарил заміщений 0-3 R^{3A}; та

15 R^a незалежно вибраний з: H, C₁-C₄ алкілу, заміщеного 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₄ алкілу), -CO₂(C₁-C₄ алкілу), C₃-C₆ циклоалкілу та бензилу.

У одинадцятому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з першого, другого та десятого аспектів; у якій:

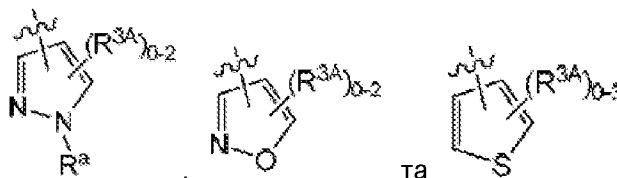


20 R³ незалежно вибраний з:



та

У іншому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) або (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з першого, другого та десятого аспектів; у якій:



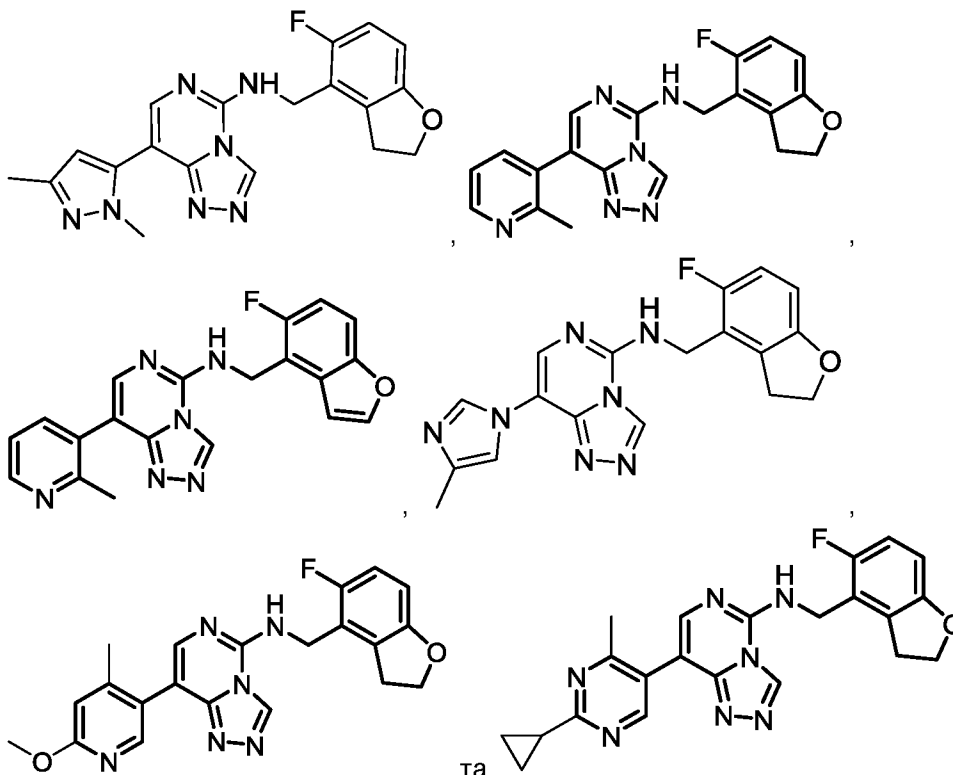
25 R³ незалежно вибраний з:

У дванадцятому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (I) (IA) або (IA-1), або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з описаних вище аспектів, у якій:

R¹ позначає F.

У тринадцятому аспекті дане розкриття відноситься до сполуки, вибраної з ілюстрованих прикладів, або до її фармацевтично прийнятної солі, включаючи всі сполуки з Прикладів 1-245.

30 У чотирнадцятому аспекті дане розкриття відноситься до сполуки, вибраної з:



або її фармацевтично прийнятної солі.

5 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 1 або її фармацевтично прийнятної солі, причому сполука являє собою 8-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

10 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 1, причому сполука являє собою 8-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 2 або її фармацевтично прийнятної солі, причому сполука являє собою N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

15 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 2, причому сполука являє собою N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

20 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 5 або її фармацевтично прийнятної солі, причому сполука являє собою N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метокси-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 5, причому сполука являє собою N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метокси-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

25 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 8 або до її фармацевтично прийнятної солі, причому сполука являє собою 8-(2-циклопропіл-4-метилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

30 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 8, причому сполука являє собою 8-(2-циклопропіл-4-метилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 207 або до її фармацевтично прийнятної солі, причому сполука являє собою N-(5-фторбензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

35 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 207, причому сполука являє собою N-(5-фторбензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

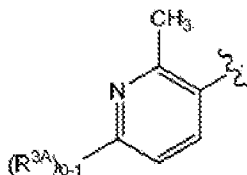
У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 233 або до її фармацевтично прийнятної солі, причому сполука являє собою N-(5-фтор-2,3-

дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки Прикладу 233, причому сполука являє собою N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін.

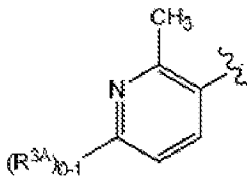
У іншому аспекті дане розкриття відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, вибраної з переліку будь-якої субпопуляції сполук у межах тринадцятого аспекту.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з аспектів з першого по сьомий аспект, у якій:



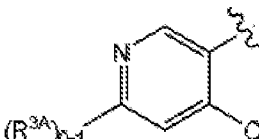
R^3 незалежно позначає $(R^{3A})_{0-1}$; та кожен R^{3A} незалежно вибраний з: C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси, $-CON(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$, $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ та C_3-C_6 циклоалкілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з аспектів з першого по сьомий аспекти, у якій:



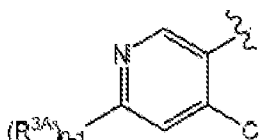
R^3 незалежно позначає $(R^{3A})_{0-1}$; та кожен R^{3A} незалежно вибраний з: CH_3 , OCH_3 , $-CON(CH_3)_2$, $-S(=O)_2(CH_3)$ та циклопропілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з аспектів з першого по сьомий аспекти, у якій:



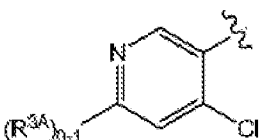
R^3 незалежно позначає $(R^{3A})_{0-1}$; та кожен R^{3A} незалежно вибраний з: C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси та $-O-C_3-C_6$ циклоалкілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з аспектів з першого по сьомий аспекти, у якій:



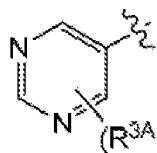
R^3 незалежно позначає $(R^{3A})_{0-1}$; та кожен R^{3A} незалежно вибраний з: OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-OCHF_2$ та $-O$ -циклопропілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з аспектів з першого по сьомий аспекти, у якій:



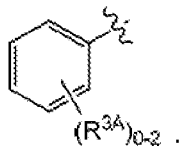
R^3 незалежно позначає $(R^{3A})_{0-1}$; та кожен R^{3A} незалежно вибраний з: C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси та $-O-C_3-C_6$ циклоалкілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з аспектів з першого по шостий аспекти, у якій:

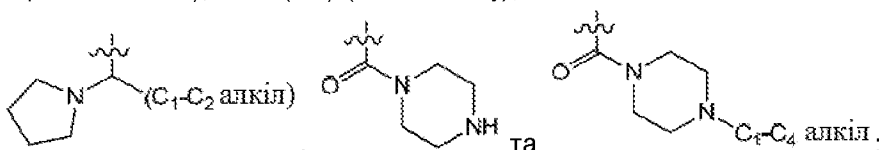


R^3 незалежно позначає кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 галогеналкокси, $N(C_1$ - C_4 алкіл) $_2$ та C_3 - C_6 циклоалкілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки або до її фармацевтично прийнятної солі, у межах будь-якого з аспектів з першого по шостий аспекти, у якій:

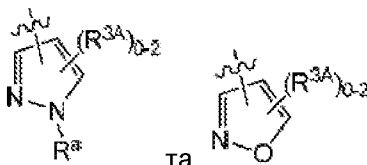


R^3 незалежно позначає кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, $-(O)_m$ -(C_1 - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 галогеналкокси, $C(=O)NH_2$, $-S(=O)_2R^{3C}$, $-S(=O)_2NH(C_1$ - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 OH), $-NHS(=O)_2(C_1$ - C_4 алкілу),



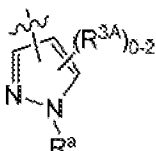
R^{3B} незалежно вибраний з: OH, NH_2 , $N(C_1$ - C_4 алкіл) $_2$ та $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 алкілу); та R^{3C} незалежно вибраний з: C_1 - C_4 алкілу та 1H-піперидин-4-ілу.

У іншому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (IA) або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з першого, другого, десятого та одинадцятого аспектів; у якій:



R^3 незалежно вибраний з:

У іншому аспекті дане розкриття включає сполуку Формули (IA) або її фармацевтично прийнятну сіль, у межах будь-якого з першого, другого, десятого та одинадцятого аспектів; у якій:



R^3 незалежно позначає кожен R^{3A} незалежно вибраний з: C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкілу та C_1 - C_4 галогеналкокси;

R^a незалежно вибраний з: H, C_1 - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 R^b , та C_3 - C_6 циклоалкілу; та

R^b незалежно вибраний з: OH та C_1 - C_4 алкокси.

У іншому варіанті здійснення сполуки у відповідності з даним розкриттям приймають значення $IC_{50} \leq 5$ мкМ, з використанням тестів зв'язування EED AlphaScreen, LCMS та/або ELISA, розкритих тут, переважно, $IC_{50} \leq 1$ мкМ, більш переважно, $IC_{50} \leq 0,5$ мкМ, ще більш переважно, $IC_{50} \leq 0,1$ мкМ.

II. ІНШІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до композиції, яка включає щонайменше одну зі сполук у відповідності з даним розкриттям або її фармацевтично прийнятну сіль.

У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає щонайменше одну зі сполук у відповідності з даним розкриттям або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї зі сполук у відповідності з даним

розкриттям або її фармацевтично прийнятної солі та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

Фармацевтична композиція може бути використана у лікуванні захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2.

5 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до фармацевтичної композиції, як визначено вище, яка додатково включає додатковий терапевтичний агент(и).

У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до способу одержання сполуки у відповідності з даним розкриттям.

10 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до проміжної сполуки для одержання сполуки у відповідності з даним розкриттям.

У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до сполуки у відповідності з даним розкриттям для застосування у терапії, індивідуально, або, у випадку необхідності, у комбінації з іншою сполукою у відповідності з даним розкриттям та/або щонайменше одним іншим типом терапевтичного агенту.

15 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до сполуки у відповідності з даним розкриттям для застосування у терапії для лікування захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2, індивідуально, або, у випадку необхідності, у комбінації з іншою сполукою у відповідності з даним розкриттям та/або щонайменше одним іншим типом терапевтичного агенту.

20 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до способу лікування захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї зі сполук у відповідності з даним розкриттям, індивідуально, або, у випадку необхідності, у комбінації з іншою сполукою у відповідності з даним розкриттям та/або щонайменше одним іншим типом терапевтичного агенту.

25 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до способу лікування захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості першого та другого терапевтичного агенту, причому перший терапевтичний агент є сполукою у відповідності з даним розкриттям, та другий терапевтичний агент є одним іншим типом терапевтичного агенту.

30 У іншому варіанті здійснення дане розкриття також відноситься до застосування сполуки у відповідності з даним розкриттям для одержання лікарського засобу для лікування захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2, індивідуально, або, у випадку необхідності, у комбінації з іншою сполукою у відповідності з даним розкриттям та/або щонайменше одним іншим типом терапевтичного агенту.

35 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до комбінованого препарату сполуки у відповідності з даним розкриттям та додаткового терапевтичного агенту(ів) для застосування у терапії.

40 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до комбінації сполуки у відповідності з даним розкриттям та додаткового терапевтичного агенту(ів) для одночасного або окремого застосування у терапії.

45 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до комбінованого препарату сполуки у відповідності з даним розкриттям та додаткового терапевтичного агенту(ів) для одночасного, окремого або послідовного застосування у лікуванні захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2. Сполука може бути введена у формі фармацевтичної композиції, розкритої у цьому описі.

50 Приклади захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2, включають, але не обмежені ними, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому, інші лімфоми, лейкоз, множинну мієлому, мезотеліому, рак шлунку, злоякісну паличковидну пухлину, гепатоцелюлярний рак, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак жовчної протоки та жовчного міхура, рак сечового міхура, пухлини головного мозку, включаючи нейробластому, гліому, гліобластому та астроцитому, рак шийки матки, рак товстої кишки, меланому, рак ендометрію, рак стравоходу, рак голови та шиї, рак легень, назофарингеальний рак, рак яєчника, рак підшлункової залози, нирково-клітинний рак, рак прямої кишки, рак щитовидної залози, пухлини паразитовидної залози, пухлини матки та саркоми м'яких тканин, вибрані з рабдоміосаркоми (RMS), саркоми Капоши, синовіальної саркоми, остеосаркоми та саркоми Юінга.

55 У іншому варіанті здійснення дане розкриття відноситься до способу лікування захворювань або розладів, опосередкованих EED та/або PRC2, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості першого у випадку необхідності з другим терапевтичним агентом, причому
60 перший терапевтичний агент є інгібітором EED, та другий терапевтичний агент є одним іншим

типом терапевтичного агенту; причому захворювання або розлади вибрані з дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми, інших лімфом, лейкозу, множинної мієломи, раку шлунку, злоякісної паличковидної пухлини та гепатоцелюлярного раку.

У іншому варіанті здійснення, додатковий терапевтичний агент(и), використовуваний у комбінованих фармацевтичних композиціях або комбінованих способах або комбінованому застосуванні, вибирають із одного або більше, переважно від одного до трьох, наступних терапевтичних агентів: інші протиракові агенти, імуномодулятори, протиалергійні агенти, агенти проти нудоти (або протиблювотні агенти), знеболюючі агенти, цитопротекторні агенти та їх комбінації.

Різні (перераховані) варіанти здійснення розкриття описані тут. Зрозуміло, що ознаки, визначені у кожному варіанті здійснення, можуть сполучатися з іншими зазначеними ознаками для забезпечення інших варіантів здійснення даного розкриття. Також зрозуміло, що кожен окремих елемент варіантів здійснення є своїм власним незалежним варіантом здійснення.

Інші ознаки даного розкриття повинні стати очевидними у ході наведених вище описів прикладів варіантів здійснення, наведених для ілюстрації розкриття та не призначених для його обмеження.

III. Визначення

Загальні терміни, використані вище та надалі, переважно мають у контексті цього розкриття наступні значення, якщо не зазначене інше, причому більш загальні терміни скрізь, де вони використовуються, незалежно один від іншого, можуть бути замінені більш конкретними визначеннями або можуть залишатися, у такий спосіб визначаючи більш конкретні варіанти здійснення винаходу.

Усі способи, описані тут, можуть бути здійснені у будь-якому підходящому порядку, якщо тут не зазначене інше або якщо це явно не суперечить контексту. Використання будь-якого та усіх прикладів або мови прикладів (наприклад, "такий як") тут призначене просто для кращого висвітлення винаходу та не припускає обмеження заявленого обсягу винаходу.

Терміни, використані у контексті даного розкриття (особливо у контексті формули винаходу) у однині повинні тлумачитися як такі, що охоплюють як однину, так і множину, якщо тут не зазначене інше або якщо це явно не суперечить контексту.

У межах винаходу, термін "гетероатоми" відноситься до атомів азоту (N), кисню (O) або сірки (S), зокрема, азоту або кисню.

Якщо не зазначене інше, передбачається, що будь-який гетероатом з незаповненими валентностями має атоми водню, достатні для заповнення валентностей.

У межах винаходу, терміни "алкіл" відносяться до вуглеводневого радикалу загальної формули C_nH_{2n+1} . Алкановий радикал може бути прямим або розгалуженим. наприклад, термін "C₁-C₁₀ алкіл" відноситься до одновалентної прямої або розгалуженої аліфатичної групи, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропіл, гексил, 2-метилпентил, гептил та т.п.).

Термін "алкілен" відноситься до двовалентної алкільної групи. наприклад, термін "C₁-C₆ алкілен" відноситься до двовалентної прямої або розгалуженої аліфатичної групи, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, метилен (-CH₂-), етилен (-CH₂CH₂-), н-пропілен (-CH₂CH₂CH₂-), ізопропілен (-CH(CH₃)CH₂-), н-бутилен, втор-бутилен, ізобутилен, трет-бутилен, н-пентилен, ізопентилен, неопентилен, н-гексилен та т.п.).

Термін "алкокси" відноситься до алкілу, зв'язаного з киснем, який може також бути представлений як -O-R або -OR, у якому R позначає алкільну групу. "C₁-C₆ алкокси" або включає C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ та C₆ алкоксигрупи. Приклади алкоксигруп включають, але не обмежені ними, метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси та ізопропокси) та трет-бутокси. Точно так само "алкілтіо" або "тіоалкокси" являють собою алкільну групу, як визначено вище, з позначеним числом атомів вуглецю, приєднаних через сірчаний місток; наприклад, метил-S- та етил-S-.

"Галоген" може бути фтором, хлором, бромом або йодом (переважними галогенами як замісниками є фтор та хлор).

"Галогеналкіл" включає як розгалужені, так і прямі насичені аліфатичні вуглеводневі групи, що мають конкретне число атомів вуглецю, заміщені одним або більше галогенами. Приклади галогеналкілу включають, але не обмежені ними, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторетил, пентахлоретил, 2,2,2-трифторетил, гептафторпропіл та гептахлорпропіл. Приклади галогеналкілу також включають "фторалкіл", який включає як розгалужені, так і прямі насичені аліфатичні вуглеводневі групи, що мають конкретне число атомів вуглецю, заміщені одним або більше атомами фтору.

"Галогеналкокси" являє собою галогеналкільну групу, як визначено вище, з позначеним числом атомів вуглецю, приєднаних через кисневий місток. Наприклад, "C₁-C₆ галогеналкокси" включає C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ та C₆ галогеналкоксигрупи. Приклади галогеналкокси включають, але не обмежені ними, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси та пентафторетокси. Точно так само "галогеналкілтіо" або "тіогалогеналкокси" являють собою галогеналкільну групу, як визначено вище, з позначеним числом атомів вуглецю, приєднаних через сірчаний місток; наприклад, трифторметил-S- та пентафторетил-S-.

Термін "оксо" або -C(O)- відноситься до карбонільної групи, наприклад, кетон, альдегід або частина кислоти, складного ефіру, аміду, лактону або групи лактаму.

Термін "циклоалкіл" відноситься до неароматичного карбоциклічного кільця, яке є повністю гідрованим кільцем, включаючи моно-, би- або поліциклічні кільцеві системи. "C₃-C₈ циклоалкіл" включає C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ та C₈ циклоалкільні групи. Циклоалкільні групи як приклад включають, але не обмежені ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та норборніл.

Термін "арил" відноситься до 6-10-членних ароматичних карбоциклічних груп, що мають одне кільце (наприклад, феніл) або конденсовані кільцеві системи (наприклад, нафталін). Типовою арильною групою є фенільна група.

Термін "бензил", у межах винаходу, відноситься до метильної групи, на якій один з атомів водню замінений на фенільну групу.

"Гетероциклоалкіл" означає циклоалкіл, як визначено у цій заявці, за умови, що один або більше кільцевих атомів вуглецю замінений групою, вибраною з O, N=, NR, C(O), S, S(O) та S(O)₂, причому R позначає водень, C₁₋₄алкіл або захисну групу для азоту (наприклад, карбобензилокси, п-метоксибензилкарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, ацетил, бензоил, бензил, п-метокси-бензил, п-метокси-феніл, 3,4-диметоксибензил та т.п.). наприклад, 3-8 членний гетероциклоалкіл включає епокси, азиридиніл, азетидиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідротієніл 1,1-діоксид, оксазолідиніл, тіазолідиніл, піролідиніл, піролідиніл-2-он, морфоліно, піперазиніл, піперидиніл, піперидиніллон, піразолідиніл, гексагідропіримідиніл, 1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]дец-8-ил, тіоморфоліно, сульфаноморфоліно, сульфономорфоліно, октагідропіроло[3,2-b]піроліл і т.п.

Термін "частково насичений гетероцикл" відноситься до неароматичного кільця, яке частково гідроване та може існувати як єдине кільце, біциклічне кільце (включаючи конденсовані кільця). Якщо не зазначене інше, зазначене гетероциклічне кільце звичайно являє собою 5-10-членне кільце, яке містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з O, N=, NR та S, (переважно 1 або 2 гетероатоми). Частково насичені гетероциклічні кільця включають такі групи як дигідрофураніл, дигідрооксазоліл, дигідропіридиніл, імідазолініл, 1Н-дигідрімідазоліл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, 2Н-хроменіл, оксазиніл та т.п. Частково насичене гетероциклічне кільце також включає групи, у яких гетероциклічне кільце конденсоване з арильним або гетероарильним кільцем (наприклад, 2,3-дигідробензофураніл, індолініл (або 2,3-дигідрііндоліл), 2,3-дигідробензотіофеніл, 2,3-дигідробензотіазоліл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрізохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-b]піразиніл, та т.п.).

Термін "частково або повністю насичений гетероцикл" відноситься до неароматичного кільця, яке є частково або повністю гідрованим та може існувати як єдине кільце, біциклічне кільце (включаючи конденсовані кільця) або спіральне кільце. Якщо не зазначене інше, гетероциклічне кільце звичайно є 3-12-членним кільцем, що містить від 1 до 3 гетероатомів (переважно 1 або 2 гетероатоми), незалежно вибраних з сірки, кисню та/або азоту. Коли використовується термін "частково або повністю насичений гетероцикл", він включає "гетероциклоалкіл" та "частково насичений гетероцикл". Приклади спіральних кілець включають 2,6-діазаспіро[3,4]гептаніл, 3-азаспіро[5,5]ундеканіл, 3,9-діазаспіро[5,5]ундеканіл та т.п.

Термін "гетероарил" відноситься до ароматичних груп, що містять щонайменше один гетероатом (наприклад, кисень, сірку, азот або їх комбінації) у 5-10-членній ароматичній кільцевій системі (наприклад, піроліл, піридил, піразоліл, індоліл, індазоліл, тієніл, фураніл, бензофураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, примідиніл, піразиніл, тіазоліл, пуриніл, бензімідазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, бензопіраніл, бензотіофеніл, бензоімідазоліл, бензоксазоліл, 1Н-бензо[d][1,2,3]триазоліл та т.п.). Гетероароматична група може складатися з одного кільця або конденсованої кільцевої системи. Типове єдине гетероарильне кільце є 5-6-членним кільцем, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту, та типова конденсована гетероарильна кільцева система є 9-10-членною кільцевою системою, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту. Конденсована гетероарильна кільцева система може складатися з двох гетероарильних кілець, конденсованих разом, або гетероарилу, конденсованого з арилом (наприклад, фенілом).

Коли використовується термін "гетероцикл", він включає "гетероциклоалкіл", "частково або повністю насичений гетероцикл", "частково насичений гетероцикл", "повністю насичений гетероцикл" та "гетероарил".

5 Термін "протион" використовується для позначення негативно зарядженої частки, такої як хлорид, бромід, гідрооксид, ацетат та сульфат, або позитивно зарядженої частки, такої як натрій (Na⁺), калій (K⁺), амоній (R_nNH_m⁺, де n=0-4, m=0-4 та m+n=4) та т.п.

Коли пунктирне кільце використовується у кільцевій структурі, це вказує, що кільцева структура може бути насиченою, частково насиченою або ненасиченою.

10 Як згадано тут, термін "заміщений" означає, що щонайменше один атом водню замінений неводневою групою, за умови, що зберігаються нормальні валентності та що заміщення приводить до стабільної сполуки. Коли замісник є кето-замісником (тобто =O), тоді 2 водні на атомі замінені. Кето-замісники не присутні на ароматичних групах. Коли сказано, що кільцева система (наприклад, карбоциклічна або гетероциклічна) замінена карбонільною групою або подвійним зв'язком, це означає, що карбонільна група або подвійний зв'язок є частиною (тобто 15 знаходиться у складі) кільця. Кільцеві подвійні зв'язки, у межах винаходу, являють собою подвійні зв'язки, що створюються між двома суміжними кільцевими атомами (наприклад, C=C, C=N або N=N).

20 У випадках, коли у сполуках згідно з даним розкриттям існують атоми азоту (наприклад, аміни), вони можуть бути перетворені у N-оксиди обробкою окислюючим агентом (наприклад, mCPBA та/або пероксидом водню) з одержанням інших сполук згідно із цим розкриттям. Таким чином, вважається, що показані та заявлені атоми азоту охоплюють як показаний азот, так і його N-оксидну (N(O) похідну).

25 Коли будь-яка змінна має місце більше ніж один раз у будь-якій складовій або формулі сполуки, її визначення у будь-якому випадку незалежне від її визначення у будь-якому іншому випадку. Таким чином, наприклад, якщо група, як показано, замінена 0-3 групами R, тоді зазначена група може бути незаміщеною або заміщеною максимум трьома групами R, та у кожному випадку R вибраний незалежно з визначення R. Наприклад, відносно першого аспекту, це відноситься до 0-3 R^{3A} у визначенні R³, таким чином, що, коли R³ є фенілом або 6-членним гетероарилом, ці групи є або незаміщеними (не заміщені R^{3A}), або заміщеними однією, двома 30 або трьома групами R^{3A}, незалежно вибраними у кожному випадку з даних визначень для R^{3A}. Це так само відноситься до визначень для 0-2 RC у визначеннях R^{3B} та R^{3C}, та до 0-1 R^d у визначенні R^{3F}.

35 Коли показано, що зв'язок із замісником перетинає зв'язок, що з'єднує два атоми у кільці, тоді такий замісник може бути приєднаний до будь-якого атому на кільці. Коли замісник перерахований без вказівки атому, на якому такий замісник приєднаний до іншої частини сполуки даної формули, тоді такий замісник може бути приєднаний через будь-який атом у такому заміснику.

Комбінації замісників та/або змінних припустимі, тільки якщо такі комбінації приводять до стабільних сполук.

40 Як буде зрозуміло фахівцеві, наприклад, кетонна (-CH-C=O), група у молекулі може таутомеризуватися у свою енольну форму (-C=C-OH). У такий спосіб це розкриття охоплює всі можливі таутомери, навіть коли структура зображує тільки один з них.

45 Фраза "фармацевтично прийнятна" вказує, що речовина або композиція повинні бути сумісними, хімічно та/або токсикологічно, з іншими інгредієнтами, що входять до складу, та/або зі ссавцем, що одержує лікування з їх використанням.

50 Якщо не зазначене інше, термін "сполуки згідно із даним винаходом" або "сполуки згідно з даним розкриттям" відноситься до сполук Формули (I), (IA) або (IA-1), а також до ізомерів, таких як стереоізомери (включаючи діастереоізомери, енантіомери та рацемати), геометричних ізомерів, конформаційних ізомерів (включаючи ротамери та астропізомери), таутомерів, ізотопно мічених сполук (включаючи заміщення дейтерієм) та внутрішньо сформованих груп (наприклад, поліморфів, сольватів та/або гідратів). Коли є присутньою група, яка здатна утворювати сіль, тоді солі також включені, зокрема, фармацевтично прийнятні солі.

55 Фахівцеві буде зрозуміло, що сполуки згідно з даним розкриттям можуть містити хіральні центри і як такі можуть існувати у різних ізомерних формах. У межах винаходу, термін "ізомери" відноситься до різних сполук, що мають ту ж молекулярну формулу, але відрізняються будовою та конфігурацією атомів.

60 "Енантіомери" є парою стереоізомерів, які є дзеркальними відображеннями один іншого, що не накладаються один на інший. 1:1 суміш пари енантіомерів є "рацемічною" сумішшю. Цей термін використовується для позначення рацемічної суміші, де це необхідно. При позначенні стереохімії для сполук згідно із даним винаходом єдиний стереоізомер з відомою відносною та

абсолютною конфігурацією двох хіральних центрів визначається за допомогою стандартної системи RS (наприклад, (1S, 2S)); єдиний стереоізомер з відомою відносною конфігурацією, але невідомою абсолютною конфігурацією визначається із зірочками (наприклад, (1R*,2R*)); та рацемат із двома літерами (наприклад, (1RS, 2RS) як рацемічна суміш (1R, 2R) та (1S, 2S); (1RS, 2SR) як рацемічна суміш (1R, 2S) та (1S, 2R)). "Діастереоізомери" є стереоізомерами, що мають щонайменше два асиметричні атоми, але які не є дзеркальними відображеннями один іншого. Абсолютна стереохімія визначається згідно із системою Кана-Інгольда-Прелога R-S. Коли сполука є чистим енантіомером, стереохімія на кожному хіральному вуглеці може бути визначена R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть визначатися (+) або (-) залежно від напрямку (право- або лівообертального), у якому вони обертають площину поляризованого світла при довжині хвилі D-лінії натрію. Також розділені сполуки можуть бути визначені за відповідним часом утримання для відповідних енантіомерів/діастереомерів з використанням хіральної ВЕРХ.

Деякі зі сполук, описаних тут, містять один або декілька центрів або осей асиметрії та можуть, таким чином, дати початок енантіомерам, діастереомерам та іншим стереоізомерним формам, які можуть бути визначені, з погляду абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)-.

Геометричні ізомери можуть виникати, коли сполука містить подвійний зв'язок або деяку іншу особливість, що надає молекулі певну структурну стабільність. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісник може мати E або Z конфігурацію. Якщо сполука містить двозаміщений циклоалкіл, циклоалкільний замісник може мати цис- або транс-конфігурацію.

Конформаційні ізомери (або конформери) є ізомерами, які можуть відрізнятися обертаннями навколо одного або більше зв'язків. Ротамери є конформерами, що відрізняються обертанням навколо тільки одного зв'язку.

Термін "атропізомер" відноситься до структурного ізомеру на основі осьової або площинної хіральності, що є наслідком обмеженого обертання у молекулі.

Якщо не зазначене інше, сполуки згідно з даним розкриттям включають усі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми та проміжні суміші. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів або розділені з використанням стандартних методів (наприклад, розділені на хіральних хроматографічних колонках SFC або ВЕРХ, таких як CHIRALPAK® та CHIRALCEL®, доступних від DAICEL Corp. за допомогою підходящого розчинника або суміші розчинників для досягнення гарного розділення).

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути виділені у оптично активних або рацемічних формах. Оптично активні форми можуть бути отримані розділенням рацемічних форм або синтезом з оптично активних вихідних матеріалів. Усі способи, використовувані для одержання сполук згідно з даним розкриттям, та проміжні сполуки, отримані у них, вважаються частиною даного розкриття. Коли одержують енантіомерні або діастереомерні продукти, вони можуть бути розділені за стандартними способами, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією.

Залежно від умов способу, кінцеві продукти згідно з даним розкриттям одержують або у вільній (нейтральній), або сольовій формі. Як вільна форма, так і солі цих кінцевих продуктів знаходяться у межах розкриття. При бажанні, одна форма сполуки може бути перетворена у іншу форму. Вільна основа або кислота можуть бути перетворені у сіль; сіль може бути перетворена у вільну сполуку або іншу сіль; суміш ізомерних сполук згідно з даним розкриттям може бути розділена на окремі ізомери.

Фармацевтично прийнятні солі є кращими. Однак інші солі, які можуть бути корисними, наприклад, на стадіях виділення або очищення, можуть використовуватися під час одержання, і, таким чином, розглядаються у межах розкриття.

У межах винаходу, "фармацевтично прийнятні солі" відносяться до похідних розкритих сполук, у яких батьківська сполука змінена шляхом формування її солей з кислотою або основою. Наприклад, фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежені ними, ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гідрохлорид, хлортеофілонат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гліколят, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат/гідроксималонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фенілацетат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, саліцилати, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат, трифторацетат або ксинафоат.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотою можуть бути сформовані з

неорганічними кислотами та органічними кислотами. Неорганічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту й т.п., переважно соляну кислоту. Органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту і т.п.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання з основою можуть бути сформовані з неорганічними та органічними основами. Неорганічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, амонієві солі та метали зі стовпців I-XII періодичної таблиці. У деяких варіантах здійснення солі одержують із натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, срібла, цинку та міді; особливо підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію. Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи натуральні заміщені аміни, циклічні аміни, катіонообмінні смоли і т.п. Деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним розкриттям можуть бути синтезовані з батьківської сполуки, що містить основну або кислотну групу, за стандартними хімічними способами. Звичайно такі солі можуть бути отримані шляхом реакції форм вільної кислоти або основи цих сполук зі стехіометричною кількістю підходящої основи або кислоти у воді або у органічному розчиннику, або у суміші обох; звичайно кращими є неводні середовища, такі як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Списки підходящих солей можуть бути знайдені у Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), розкриття якого включено у даний опис за допомогою посилань.

Сполуки відповідно до винаходу, що містять групи, здатні діяти як донори та/або акцептори для водневих зв'язків, можуть бути здатні утворювати співкристали з підходящими утворювачами співкристалів. Ці співкристали можуть бути отримані зі сполук згідно із даним винаходом за відомими процедурами формування співкристалу. Такі процедури включають розмел, нагрівання, спільну сублимацію, спільне розплавлювання або контакт у розчині сполук згідно із даним винаходом з утворювачем співкристалів в умовах кристалізації та виділення сформованих у такий спосіб співкристалів. Підходящі утворювачі співкристалів включають описані у WO2004/078163. Отже, винахід також відноситься до співкристалів, що включають сполуку згідно із даним винаходом.

Будь-яка формула, наведена тут, також призначена для представлення немічених форм, а також ізотопно мічених форм сполук. Ізотопно мічені сполуки мають структури, представлені формулами, даними тут, за винятком того, що один або декілька атомів замінені атомом, що має обрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у сполуки згідно з даним розкриттям, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , відповідно. Дане розкриття включає різні ізотопно мічені сполуки, як визначено тут, наприклад, ті, у яких присутні радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{13}C та ^{14}C . Такі ізотопно мічені сполуки можуть бути використані у метаболічних дослідженнях (з ^{14}C), дослідженнях кінетичних реакцій (з, наприклад, ^2H або ^3H), способах детекції або візуалізації, таких як позитронна емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), включаючи тести розподілу лікарського засобу або субстрату у тканині, або у радіаційному лікуванні пацієнтів. Зокрема, ^{18}F або мічена сполука може бути особливо бажаною для досліджень SPECT або PET. Ізотопно мічені сполуки згідно з даним розкриттям можуть звичайно бути отримані шляхом виконання процедур, розкритих у схемах або у прикладах та прикладах одержання, описаних нижче, шляхом заміни не міченого ізотопно реагенту легко доступним ізотопно міченим реагентом.

Далі, заміщення більш важкими ізотопами, особливо дейтерієм (тобто ^2H або D) може надати певні терапевтичні переваги, що є наслідком більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений період напівжиття *in vivo* або зменшені вимоги дозування або поліпшення терапевтичного індексу. Зрозуміло, що дейтерій у цьому контексті розцінюється як замісник сполуки згідно з даним розкриттям. Концентрація такого більш важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, може бути визначена ізотопним фактором збагачення. Термін "ізотопний фактор збагачення", у межах винаходу означає співвідношення між ізотопним поширенням та природним поширенням зазначеного ізотопу. Якщо замісник у сполуці відповідно до винаходу є позначеним дейтерієм, така сполука має ізотопний фактор збагачення для кожного

обумовленого атому дейтерію щонайменше 3500 (включення дейтерію на 52,5 % на кожному обумовленому атомі дейтерію), щонайменше 4000 (60 %-е включення дейтерію), щонайменше 4500 (включення дейтерію на 67,5 %), щонайменше 5000 (75 %-е включення дейтерію), щонайменше 5500 (включення дейтерію на 82,5 %), щонайменше 6000 (90 %-е включення дейтерію), щонайменше 6333,3 (95 %-е включення дейтерію), щонайменше 6466,7 (97 %-е включення дейтерію), щонайменше 6600 (99 %-е включення дейтерію) або щонайменше 6633,3 (включення дейтерію на 99,5 %).

Ізотопно мічені сполуки згідно з даним розкриттям можуть звичайно бути отримані за стандартними методами, відомими фахівцеві, або за способами, аналогічними описаним тут, з використанням підходящого ізотопно міченого реагенту замість неміченого реагенту, використовуюваного у інших випадках. Такі сполуки мають безліч потенційних застосувань, наприклад, у якості стандартів та реагентів у визначенні здатності потенційної фармацевтичної сполуки зв'язуватися з білковими мішенями або рецепторами, або для візуалізації зв'язування сполук згідно із цим розкриттям з біологічними рецепторами *in vivo* або *in vitro*.

"Стабільна сполука" та "стабільна структура" призначена для зазначення сполуки, яка є досить стійкою для того, щоб пережити виділення з корисним ступенем чистоти з реакційної суміші та формулювання у ефективний терапевтичний агент. Переважно, щоб сполуки згідно з даним розкриттям не містили груп N-галоген, S(O)₂H або S(O)H.

Термін "сольват" означає фізичну асоціацію сполуки згідно із цим розкриттям з однією або більше молекулами розчинника, органічного або неорганічного. Ця фізична асоціація включає з'єднання водневими зв'язками. У деяких випадках сольват буде здатний до виділення, наприклад, коли одна або більше молекул розчинника будуть включені у кристалічну ґратку кристалічної твердої речовини. Молекули розчинника у сольваті можуть бути присутніми у правильному порядку та/або неправильному порядку. Сольват може включати стехіометричну або нестехіометричну кількість молекул розчинника. "Сольват" охоплює як сольвати у рідкій фазі, так і ізольовані сольвати. Приклади сольватів включають, але не обмежені ними, гідрати, етанолати, метанолати та ізопропанолати. Способи сольватації є відомими у даній галузі техніки.

У межах винаходу, "поліморф(и)" відноситься до кристалічної форми(форм), що має ту ж хімічну структуру/склад, але різні просторові розташування молекул та/або іонів, що формують кристали. Сполуки згідно з даним розкриттям можуть бути отримані як аморфні тверді речовини або кристалічні тверді речовини. Ліофілізація може використовуватися для одержання сполук згідно з даним розкриттям у формі твердої речовини.

"EED" відноситься до білкового продукту гену ембріонального розвитку ектодерми.

"PRC2" відноситься для Polysomb репресивного комплексу 2.

Термін "PRC2-опосередковане захворювання або розлад" відноситься до будь-якого захворювання або розладу, прямо або побічно регульованого PRC2. Він включає, але не обмежений ними, будь-яке захворювання або розлад, що прямо або побічно регулюється EED.

Термін "захворювання або розлад, опосередковані EED та/або PRC2", відноситься до захворювань або розладів, що прямо або побічно регулюються EED та/або PRC2.

У межах винаходу, термін "пацієнт" охоплює всі види ссавців.

У межах винаходу, термін "пацієнт" відноситься до тварини. Як правило, тварина є ссавцем. "Пацієнт" також відноситься до будь-якого людського або нелюдського організму, який може потенційно отримати користь з лікування інгібітором EED. Пацієнт також відноситься до, наприклад, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей, риб, птахів та т.п. У деяких варіантах здійснення пацієнтом є примат. У інших варіантах здійснення пацієнтом є людина. Приклади пацієнтів включають людей будь-якого віку з факторами ризику захворювання раком.

У межах винаходу, пацієнт є таким, що "потребує лікування", якщо такий пацієнт може одержати користь з біологічної, з медичної точки зору або у плані якості життя від такого лікування (переважно, людина).

У межах винаходу, термін "інгібує" або "інгібування" відноситься до скорочення або пригнічення даного стану, симптому або розладу, або захворювання, або значного зменшення початкової активності біологічної активності або процесу.

У межах винаходу, термін "лікувати" або "лікування" будь-якого захворювання/розладу відноситься до лікування захворювання/розладу у ссавця, особливо у людини, та включає: (а) полегшення захворювання/розладу (тобто уповільнення або зупинку, або ослаблення розвитку захворювання/розладу або щонайменше одного з його клінічних симптомів); (b) лікування або корекцію захворювання/розладу (тобто ініціацію регресу захворювання/розладу, у фізичному (наприклад, стабілізація помітного симптому), фізіологічному (наприклад, стабілізація фізичного

параметру) або обох сенсах); (с) полегшення або пом'якшення щонайменше одного фізичного параметру, включаючи ті, які можуть не бути помітними пацієнтом; та/або (d) запобігання або затримку початку появи або розвитку, або прогресії захворювання або розладу у ссавця, зокрема, коли такий ссавець схильний до захворювання або розладу, але у якого ще не була

5

діагностована його наявність.
У межах винаходу, "запобігання" або "профілактика" охоплює превентивне лікування (тобто профілактику та/або зниження ризику) субклінічного хворобливого стану у ссавця, зокрема, у людини, спрямоване на ослаблення ймовірності виникнення клінічного хворобливого стану. Пацієнтів вибирають для профілактичної терапії на основі факторів, відомих як такі, що збільшують виникнення ризику, клінічного хворобливого стану у порівнянні з населенням у цілому. Методи "профілактичної" терапії можуть бути розділені на (а) первинну профілактику та (b) вторинну профілактику. Первинна профілактика визначається як лікування пацієнта, що ще не демонструє клінічний хворобливий стан, тоді як вторинна профілактика визначається як запобігання повторного виникнення того ж або подібного клінічного хворобливого стану.

10

15

У межах винаходу, "зниження ризику" або "зменшення ризику" охоплює способи лікування, що знижують рівень розвитку клінічного хворобливого стану. Також способи первинної та вторинної профілактики є прикладами зниження ризику.

20

"Терапевтично ефективна кількість" включає кількість сполуки згідно з даним розкриттям, яка викликає біологічну або медичну відповідь пацієнта, наприклад, скорочення або інгібування EED та/або PRC2, або полегшує симптоми, полегшує стан, уповільнює або затримує прогресію захворювання або запобігає захворюванню або розладу, опосередкованому PRC2. Коли він відноситься до комбінації, цей термін відноситься до об'єднаних кількостей активних інгредієнтів, що приводять до профілактичного або терапевтичного ефекту, що вводяться у комбінації, послідовно або одночасно.

25

30

Абревіатури у межах винаходу визначаються у такий спосіб: "1x" для одноразового, "2x" для дворазового, "3x" для триразового, "°C" для градусів Цельсія, "водн." для водного розчину, "кол." для колонки, "екв." для еквівалента або еквівалентів, "г" для грама або грамів, "мг" для міліграма або міліграмів, "л" для літру або літрів, "мл" для мілілітру або мілілітрів, "мкл" для мікролітру або мікролітрів, "н." для нормального, "М" для молярного, "нМ" для наномолярного, "моль" для моль, "ммоль" для ммоль, "хв." для хвилини або хвилин, "год." для години або годин, "rt" для кімнатної температури, "RT" для часу утримання, "ON" для періоду протягом ночі, "атм." для атмосфери, "psi" для фунтів на квадратний дюйм, "конц." для концентрату, "водн." для водного розчину, "насих." для насиченого, "MW" для молекулярної маси, "mw" або "μwave" для мікрохвильової печі, "Т.пл." для температури плавлення, "мас." для маси, "MS" або "Мас. спек." для мас-спектрометрії, "ESI" для мас-спектроскопії з іонізацією електророзпиленням, "HR" для високого розділення, "HRMS" для мас-спектрометрії з високим розділенням, "LCMS" для рідинної хроматографії з мас-спектрометрією, "ВЕРХ" для вискоефективної рідинної хроматографії, "RP ВЕРХ" для ВЕРХ зі оберненою фазою, "TLC" або "tlc" для тонкошарової хроматографії, "ЯМР" для спектроскопії ядерного магнітного резонансу, "nOe" для спектроскопії ядерного ефекту Оверхаузера, "1H" для протона, "δ" для дельта, "с" для синглета, "д" для дублету, "t" для триплету, "к" для квартету, "м" для мультиплету, "ушир." для розширеного, "Гц" для герців, "е.н." для "енантіомерного надлишку", та "α", "β", "R", "S", "E" та "Z" є стереохімічними позначеннями, відомими фахівцями.

35

40

Наступні абревіатури, використовувані нижче, мають відповідні значення:

Bn	бензил
BOC	трет-бутоксикарбоніл
BOC ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
Bu	бутил
Cs ₂ CO ₃	безводний карбонат цезію
CHCl ₃	хлороформ
DAST	діетиламіносіркітрифторид
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепін
DCM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMF	диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенілфосфорилазид
EA	етилацетат
Et	етил
EtOH	етанол

EtOAc	етилацетат
HATU	2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійгексафторфосфат
HCl	соляна кислота
i-Bu	ізобутил
i-Pr	ізопропіл
KOAc	ацетат калію
LiAlH ₄	алюмогідрид літію
LiCl	хлорид літію
LiHMDS	біс(триметилсиліл)амід літію
mCPBA	3-хлорпероксибензойна кислота
Me	метил
Me ₄ -t-BuXPhos	ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфан
MeCN	ацетонітрил
MnO ₂	діоксид марганцю
N ₂	азот
NaBH ₄	боргідрид натрію
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
Na ₂ SO ₄	сульфат натрію
Ph	феніл
PPh ₃	трифенілфосфін
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлор паладій (II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракіс(трифенілфосфін) паладій (0)
Ph ₃ P=O	трифенілфосфін оксид
t-Bu або Bu ^t	трет-бутил
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
Zn(CN) ₂	ціанід цинку

IV. СИНТЕЗ

5 Сполуки згідно з даним розкриттям можуть бути отримано за багатьма способами, відомими фахівцеві у галузі органічного синтезу, через способи, реакційні схеми та приклади, наведені тут. Сполуки згідно з даним розкриттям можуть бути синтезовані з використанням способів, описаних нижче, разом зі способами синтезу, відомими у галузі синтетичної органічної хімії, або їх модифікаціями, зрозумілими фахівцеві. Кращі способи включають описані нижче, але не обмежені ними. Реакції здійснюються у розчиннику або суміші розчинників, що підходять для використовуваних реагентів та матеріалів та підходящих для проведення перетворень.

10 Фахівцеві у галузі органічного синтезу буде зрозуміло, що функціональні групи, які присутні на молекулі, повинні відповідати запропонованим перетворенням. Це буде іноді вимагати зміни порядку стадій синтезу або вибору однієї певної схеми процесу стосовно іншої для одержання бажаної сполуки згідно з даним розкриттям.

15 Вихідні матеріали доступні з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Мілуоки, Вісконсин), або можуть бути отримані з використанням способів, відомих фахівцеві (наприклад, отримані за способами, у цілому описуваними у Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Нью-Йорк (1967-1999 ed.), Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd-ed., Wiley-VCH Вайнхайм, Німеччина (1999), або Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Берлін, включаючи доповнення (також доступні через онлайн-базу даних Beilstein)).

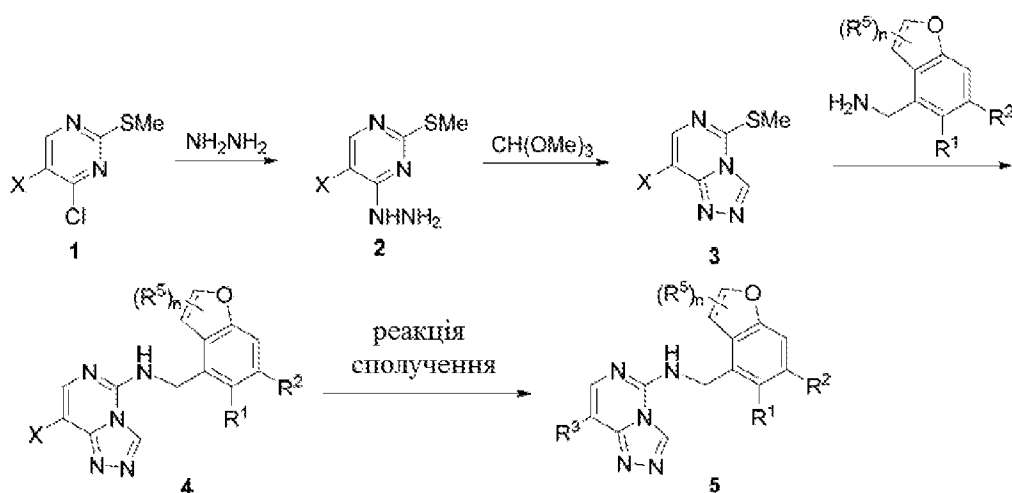
20 У ілюстративних цілях реакційні схеми, зображені нижче, забезпечують потенційні шляхи синтезу сполук згідно з даним розкриттям, а також ключових проміжних сполук. Для більш докладного опису окремих стадій реакції див. розділ прикладів, представлений нижче. Фахівцеві буде зрозуміло, що інші шляхи синтезу можуть використовуватися для синтезу сполук відповідно до винаходу. Незважаючи на те, що деякі вихідні матеріали та реагенти зображені у схемах та обговорюються нижче, замість них можна використовувати інші вихідні матеріали та реагенти для забезпечення безлічі похідних та/або умов реакції. Крім того, багато сполук, отриманих за способами, описаними нижче, можуть бути далі змінені у світлі цього розкриття за допомогою стандартної хімії, відомої фахівцеві.

30 У одержанні сполук згідно з даним розкриттям може бути необхідним захист видаленої функціональної групи проміжних сполук. Потреба у такому захисті варіюється залежно від

природи видаленої функціональної групи та умов способів одержання. Потреба у такому захисті легко визначається фахівцем. Відносно загального опису захисних груп та їх використання див. Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007). Захисні групи, які вбудовують при одержанні сполук згідно з даним розкриттям, такі як блокувальна група тритилу, можуть бути показані як один регіоізомер, але можуть також існувати як суміш регіоізомерів.

Схема 1 (нижче) описує потенційні шляхи одержання сполук згідно з даним розкриттям Формули, що включають сполуки (IA). Сполуки Формули (IA) можна зробити по суті оптично чистими або використовуючи по суті оптично чистий вихідний матеріал, або шляхом розділення хроматографією, перекристалізацією або іншими способами розділення, відомими у даній галузі техніки. Відносно більш докладного опису див. розділ прикладів, наведений нижче.

Схема 1

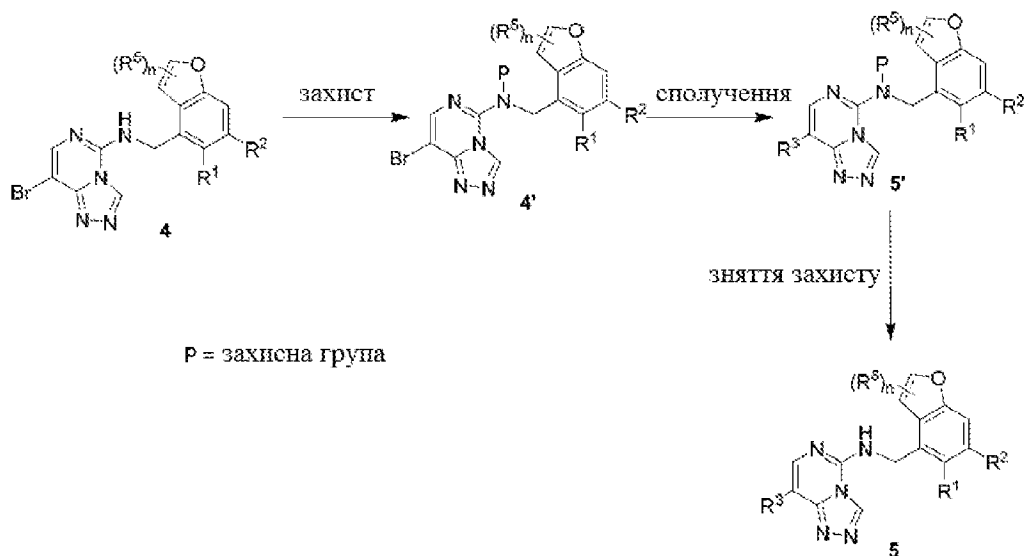


X: Br або F

У відповідності зі Схемою 1, 5-хлор- або 5-бром-заміщений 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин 1 обробляли гіdraзином для формування 5-хлор- або 5-бром-заміщеного 4-гіdraзиніл-2-(метилтіо)піримідину 2, який перетворювали у циклізований продукт 3 після обробки триметил ортоформіатом або триетоксиметаном. Потім 3 обробляли підходящим аміном для утворення 4 з наступною реакцією перехресного сполучення з підходящим реагентом R³ (наприклад, різною бороною кислотою або еквівалентом з підходящою групою R³) з одержанням продукту 5.

Також у деяких випадках сполуки згідно із даним винаходом були отримані згідно з послідовністю реакцій у Схемі 2. Сполуку 4 спочатку захищали як 4' та потім здійснювали реакцію комбінації з додаванням групи R³ для одержання сполуки 5'. Кінцеву сполуку 5 одержували після видалення захисної групи сполуки 5'. Відносно загального опису захисних груп та їх використання див. Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007).

Схема 2



P = захисна група

ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ

Наступні способи використовували у ілюстрованих Прикладах, крім випадків, де відзначене інше.

5 Очищення проміжних сполук та кінцевих продуктів здійснювали хроматографією або з нормальною, або зі оберненою фазою. Хроматографію з нормальною фазою здійснювали з використанням попередньо заповнених картриджів SiO₂ з елюванням або із градієнтами гексанів та етилацетату або DCM та MeOH, якщо не зазначене інше. Для дуже полярних амінів використовували градієнти DCM та 1M NH₃ у MeOH. Препаративну ВЕРХ зі оберненою фазою здійснювали з використанням колонок C18 з УФ 214 нм та 254 нм або детекції препаративної LCMS з елюванням градієнтами Розчиннику А (вода з 0,1 % TFA) та Розчиннику В (ацетонітрил з 0,1 % TFA) або із градієнтами Розчиннику А (вода з 0,05 % TFA) та Розчиннику В (ацетонітрил з 0,05 % TFA) або із градієнтами Розчиннику А (вода з 0,05 % аміаку) та Розчиннику В (ацетонітрил з 0,05 % аміаку).

15 Способи LC/MS, використовувани у охарактеризуванні прикладів Аналітичну ВЕРХ/MS із оберненою фазою здійснювали на системах Agilent LC1200 з Мас-спектрометром 6110 (Способи А-Д) або 6120 (Спосіб Е та F), або 6130 (Спосіб G).

Лінійний градієнт від 5 % до 95 % В за 1,2 хвилини, з 1 хвилиною підтримання при 95 % В;

Візуалізація УФ при 214 нм та 254 нм

Спосіб А: Колонка: SunFire® C18 4,6×50 мм 3,5 мкм

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Розчинник А: трифтороцтова кислота 0,1 %, вода 99,9 %

Розчинник В: трифтороцтова кислота 0,1 %, ацетонітрил 99,9 %.

Лінійний градієнт від 5 % до 95 % В за 1,5 хвилини, з 1 хвилиною підтримання при 95 % В;

Візуалізація УФ при 214 нм та 254 нм

Спосіб В: Колонка: XBridge® C18 4,6×50 мм 3,5 мкм

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Розчинник А: вода з 10 мМ гідрокарбонату амонію

Розчинник В: ацетонітрил.

Лінійний градієнт від 5 % до 95 % В за 1,2 хвилини, з 1,3 хвилинами підтримання при 95 % В, від 95 % до 5 % В за 0,01 хвилини;

Візуалізація УФ при 214 нм та 254 нм

Спосіб С: Колонка: SunFire® C18 4,6×50 мм 3,5 мкм

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Розчинник А: трифтороцтова кислота 0,1 %, вода 99,9 %

Розчинник В: трифтороцтова кислота 0,1 %, ацетонітрил 99,9 %.

Лінійний градієнт від 5 % до 95 % В за 1,4 хвилини, з 1,6 хвилинами підтримання при 95 % В, від 95 % до 5 % В за 0,01 хвилини;

Візуалізація УФ при 214 нм та 254 нм

Спосіб D: Колонка: XBridge® C18 4,6×50 мм 3,5 мкм

Швидкість потоку: 1,8 мл/хвил.

Розчинник А: вода з 10 мМ гідрокарбонату амонію

Розчинник В: ацетонітрил.

Лінійний градієнт від 5 % до 95 % В за 1,5 хвилини, з 1 хвилиною підтримання при 95 % В;

Візуалізація УФ при 214 нм та 254 нм

Спосіб Е: Колонка: XBridge® C18 4,6×50 мм 3,5 мкм

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Розчинник А: вода з 10 мМ гідрокарбонату амонію

Розчинник В: ацетонітрил.

Лінійний градієнт від 5 % до 95 % В за 1,5 хвилини, з 1 хвилиною підтримання при 95 % В;

Візуалізація УФ при 214 нм та 254 нм та 300 нм

Спосіб F: Колонка: XBridge® C18 4,6×30 мм 2,5 мкм

Швидкість потоку: 1,8 мл/хвил.
 Розчинник А: вода з 0,1 % аміаку
 Розчинник В: ацетонітрил.

Лінійний градієнт від 10 % до 95 % В за 2 хвилини, з 1 хвилиною підтримання при 95 % В;

Візуалізація УФ при 214 нм, 254 нм та 300 нм

Спосіб G: Колонка: Sunfire ® C18 4,6×30 мм 2,5 мкм
 Швидкість потоку: 1,8 мл/хвил.
 Розчинник А: вода
 Розчинник В: MeOH з 0,1 % мурашиної кислоти

ЯМР, використовуваний для охарактеризування Прикладів

Спектри ¹H ЯМР одержували зі спектрометрами Bruker з Фур'є-перетворенням, оперуючи при частотах у такий спосіб: ¹H ЯМР: 400 МГц (Bruker). ¹³C ЯМР: 100 МГц (Bruker). Дані спектрів наведені у форматі: хімічний зсув (мультиплетність, число атомів водню). Хімічні зсуви визначені у ppm у бік слабкого поля внутрішнього стандарту тетраметилсилану (δ одиниць, тетраметилсилан=0 частин на мільйон) та/або із вказівкою піків розчинників, які у спектрах ¹H ЯМР з'являються у 2,49 частин на мільйон для CD₂HSOCD₃, 3,30 частин на мільйон для CD₂HOD, 1,94 для CD₃CN та 7,24 частин на мільйон для CDCl₃, та які у спектрах ¹³C ЯМР з'являються у 39,7 частин на мільйон для CD₃SOCD₃, 49,0 частин на мільйон для CD₃OD та 77,0 частин на мільйон для CDCl₃. Усі спектри ¹³C ЯМР були з незв'язаним протоном.

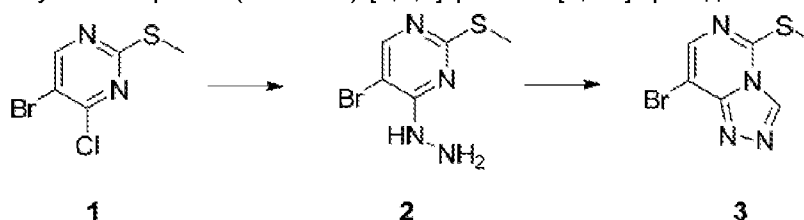
V. ПРИКЛАДИ

Наступні Приклади були отримані, виділені та охарактеризовані з використанням способів, розкритих тут. Наступні приклади демонструють частковий обсяг розкриття та не призначені для обмеження обсягу розкриття.

Якщо не зазначене інше, вихідні матеріали доступні від невиключних комерційних джерел, таких як TCI Fine Chemicals (Японія), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Шанхай, Китай), Aurora Fine Chemicals LLC (Сан-Дієго, Каліфорнія), FCH Group (Україна), Aldrich Chemicals Co. (Мілуоки, Вісконсин), Lancaster Synthesis, Inc. (Уіндхем, N.H.), Acros Organics (Фейрлоун, Нью-Джерсі), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнуолл, Англія), Tyger Scientific (Принстон, Нью-Джерсі) AstraZeneca Pharmaceuticals (Лондон, Англія), Chembridge Corporation (США), Matrix Scientific (США), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (Китай), Enamine Ltd (Україна), Combi-Blocks, Inc. (Сан-Дієго, США), Oakwood Products, Inc. (США), Apollo Scientific Ltd. (Великобританія), Allichem LLC. (США) та Ukrorgsynthet Ltd (Латвія). PharmaBlock R&D Co. Ltd (Нанкін, Китай), Accela ChemBio Co. Ltd (Шанхай, Китай), Alputon Inc. (Шанхай, Китай), J&K Scientific Ltd. (Пекін, Китай).

ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

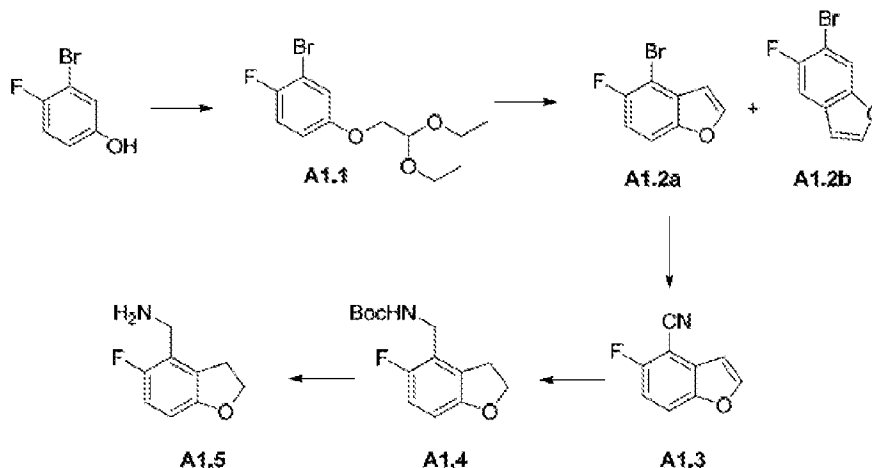
Проміжна сполука 3: 8-бром-5-(метилтіо)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин



5-Бром-4-гідразиніл-2-(метилтіо)піримідин (2): До розчину 5-бром-4-хлор-2-(метилтіо)піримідину (1, 49,0 г, 0,205 моль) у етанолі (1000 мл) додавали гідразин (21,5 г, 0,430 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Отриману суспензію фільтрували, промивали гексаном та висушували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (44,1 г, 92 %) у формі твердої речовини білого кольору, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,42 (с, 3H), 8,08 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=234,9; 236,9.

Проміжна сполука 3: 5-бром-4-гідразиніл-2-(метилтіо)піримідин (2) (40,0 г, 0,17 моль) розчиняли у 200 мл триетоксиметану. Суміш нагрівали із зворотним холодильником та перемішували впродовж 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок очищали флеш-хроматографією (EA: PE=1:15~1:1) з одержанням цільової сполуки (38,3 г, 92 %) у формі твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 2,82 (с, 3H), 8,03 (с, 1H), 8,87 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=245,0; 247,0.

Проміжна сполука A1: 8-бром-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



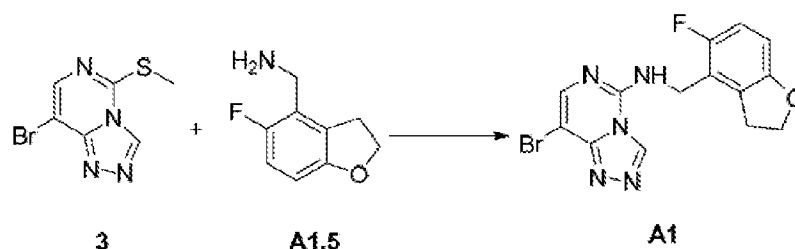
2-Бром-4-(2,2-діетоксиетокси)-1-фторбензол (A1.1): До розчину 3-бром-4-фторфенолу (500 г, 2,62 моль) та 2-бром-1,1-діетоксиетану (670 г, 3,4 моль) у 2,0 л DMF додавали K_2CO_3 (1085 г, 7,86 моль) однією частиною. Суспензію нагрівали при 110 °C та перемішували впродовж ночі у атмосфері N_2 . Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили 10,0 л H_2O та екстрагували EtOAc (2,0 л x 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином двічі, висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на силікагелі (EtOAc/гексан=0:100-5:100) з одержанням цільової сполуки (810 г, 80 %) у формі жовтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,27 (т, 6 H), 3,65 (к, 2 H), 3,78 (к, 2 H), 3,97 (д, 2 H), 4,82 (т, 1 H), 3,97 (д, 2 H), 6,84 (дд, 1 H), 7,04 (дд, 1 H), 7,13 (д, 1 H).

4-Бром-5-фторбензофуран (A1.2a разом з регіоізомером A1.2b): До розчину PPA (1324 г, 3,93 моль) у толуолі (2,0 л) додавали A1.1 (810 г, 2,62 моль) за 30 хвилин при 95 °C. Реакційну суміш перемішували при 95 °C впродовж 2 год. Після охолодження до кімнатної температури повільно додавали 4,0 л води з льодом. Суміш екстрагували PE (2,0 л x 2), об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (2,0 л x 2), висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на силікагелі (EtOAc/PE=0:100-5:100) з одержанням суміші A1.2a та A1.2b (A1-2a: A1-2b=1:0,7, 310 г, 55 %-й вихід) у формі жовтого масла.

5-Фторбензофуран-4-карбонітрил (A1.4): До суміші A1.2a та A1.2b (310 г, 1,44 моль) та $Zn(CN)_2$ (253 г, 2,16 моль) у 1,0 л DMF додавали $Pd(PPh_3)_4$ (162 г, 0,14 моль) у атмосфері N_2 . Реакційну суміш нагрівали при 100 °C та перемішували впродовж 18 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили 5,0 л води та екстрагували EtOAc (1,0 л x 2). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (1 л), висушували над Na_2SO_4 (безводним), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці для флеш-хроматографії (рухома фаза: EtOAc/PE=1:70 за 30 хвилин, Час утримання=11 хвил., швидкість потоку: 120 мл/хвил) з одержанням цільової сполуки (92 г, 40 %) у формі твердої речовини білого кольору. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,07 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,89 (дд, 1H), 8,10 (дд, 1H).

трет-бутил((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)карбамат (A1.4): До розчину A1.4 (44,5 г, 276,4 ммоль) та BOC_2O (90,0 г, 414,6 ммоль) у 1,0 л MeOH додавали Pd/C (5 г, 10 мас. %). Реакційну суміш дегазували H_2 та перемішували у атмосфері H_2 впродовж ночі. Суміш фільтрували через целіт, промивали MeOH (300 мл x 2), фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізували з PE з одержанням цільової сполуки (61,0 г, 93 %) у формі твердої речовини білого кольору. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 (с, 9H), 3,21 (т, 2H), 4,12 (д, 2H), 4,53 (т, 2H), 6,63 (дд, 1H), 6,86 (дд, 1H), 7,25 (с у шир., 1H). LCMS: $[M+H]^+=212,1$.

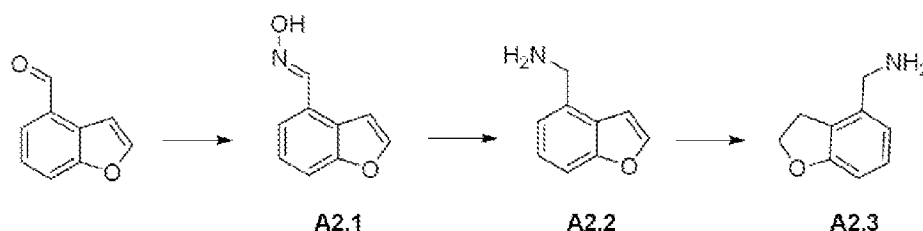
(5-Фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)гексаметилентетрамін (A1.5): розчин A1.4 (18,3 г, 68,5 ммоль) у 50 мл HCl/діоксан (4 моль/л) перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили сумішшю розчинників (MeOH:MeCN=1:10, 500 мл), потім додавали K_2CO_3 (18,0 г, 342,5 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C та перемішували впродовж 3 год., охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали на силікагелі (MeOH:EtOAc=0:100-1:4) з одержанням цільової сполуки (9,2 г, 80 %) у формі жовтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 3,27 (т, 2H), 3,77 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 6,59 (дд, 1H), 6,81 (дд, 1H). LCMS: $[M+H]^+=168,1$.



Проміжна сполука A1: Суміш A1.5 (1,41 г, 8,2 ммоль) та 8-бром-5-(метилтіо)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідину (3) (1,0 г, 4,1 ммоль) нагрівали при 40 °С та перемішували впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили EtOAc (35 мл).

Осад відфільтровували та промивали EtOAc (3 мл x 3), висушували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (1,0 г, 67 %) у формі твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ ppm 3,27 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 4,66 (д, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,75 (т, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=363,7; 365,7.

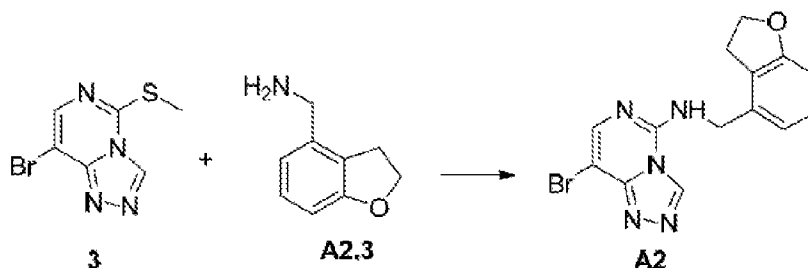
Проміжна сполука A2: 8-бром-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін (2,3-дигідробензофуран-4-іл)метанамін A2.4:



(Е)-Бензофуран-4-карбальдегід оксим (A2,1): суміш бензофуран-4-карбальдегіду (5 г, 34,2 ммоль), NH₂OH.HCl (4,72 г, 68,4 ммоль) та NaOH (5,47 г, 136,8 ммоль) у CH₃OH (75 мл) та воді (75 мл) нагрівали до 25 °С та перемішували впродовж 3 год. Суміш концентрували, залишок розводили EA (150 мл), органічний шар промивали послідовно 1н. HCl (100 мл x 2), насич. NaHCO₃ (100 мл x 2) та сольовим розчином (100 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням цільової сполуки (5 г, 90 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=162,0.

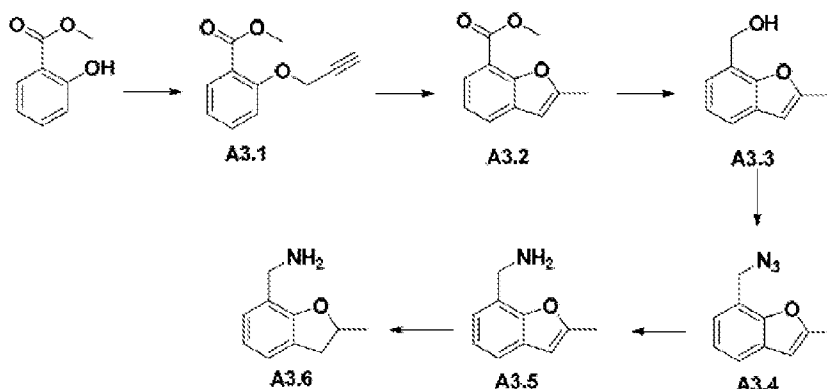
Бензофуран-4-ілметанамін (A2,2): суміш A2.1 (5 г, 31 ммоль), NH₄.OH (43 мл) та Ni Ренея (2,66 г, 31 ммоль) у CH₃OH (585 мл) перемішували при 20 °С впродовж 16 год. у атмосфері H₂. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували з одержанням цільової сполуки (4,2 г, 92 %) у формі масла. LCMS: [M+H]⁺=148,1.

(2,3-дигідробензофуран-4-іл)гексаметилентетрамін (A2.4): суміш A2.2 (2,2 г, 15 ммоль), Pd/C (2 г, мас. %:10 %) та CH₃OH (40 мл) нагрівали до 48 °С та перемішували впродовж 16 год. у атмосфері N₂. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, та фільтрат концентрували з одержанням цільової сполуки (2 г, 90 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,20 (т, 2H), 3,84 (с, 2H), 4,60 (т, 2H), 6,72 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,13 (т, 1H).



Проміжна сполука A2: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання A1, шляхом заміни (5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)гексаметилентетраміну (A1.5) на A2.4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 3,19 (т, 2H), 4,50 (т, 2H), 4,64 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,81 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=346,0.

Проміжна сполука A3: 8-Бром-N-(2-метил-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



Метил-2-(проп-2-ін-1-ілокси)бензоат (A3.1): До розчину метил-2-гідроксибензоату (3,0 г, 19,72 ммоль) у DMF (20 мл) додавали 3-бромпроп-1-ін (6 мл, 19,72 ммоль) та K_2CO_3 (8,18 г, 59,2 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С впродовж ночі, розводили DCM та промивали водою (80 мл x 3). Органічний шар висушували Na_2SO_4 та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, розтирали з сумішшю EA/гексан =10 % з одержанням цільової сполуки (3,0 г, 90 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 2,53 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,10 (с, 2H), 7,06 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,82 (д, 1H). LCMS: $[M+H]^+=190,9$.

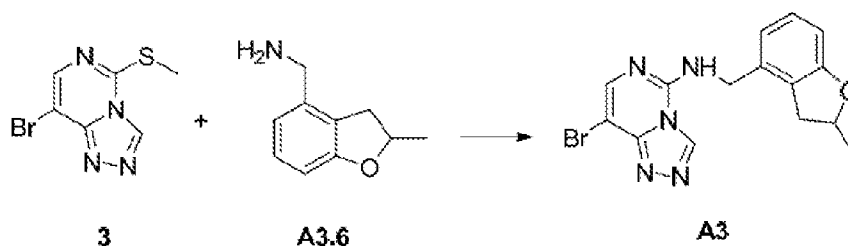
Метил-2-метилбензофуран-7-карбоксилат (A3.2): суміш A3.1 (1,0 г, 5,26 ммоль) та фториду цезію (1,038 г, 6,84 ммоль) у N, N-діетиланіліні (5 мл, 5,26 ммоль) опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 200°C впродовж 30 хвилин. Після розведення простим ефіром, нерозчинні матеріали видаляли декантацією. Сирі продукти розділяли хроматографією на колонці з використанням змішаного розчинника з гексану та етилацетату (10:1, об./об.) з одержанням цільової сполуки (500 мг, 50 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 6,44 (с, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,86 (д, 1H). LC-MS: $[M+H]^+=191,0$.

(2-Метилбензофуран-7-іл)метанол (A3.4): До розчину A3.2 (1,0 г, 5,26 ммоль) у THF (3 мл) додавали $LiAlH_4$ (10,52 мл, 10,52 ммоль). Суміш перемішували впродовж 1 год. при 0°C та нагрівали до кімнатної температури впродовж 2 год., гасили 1M розчином HCl та фільтрували, концентрували з одержанням цільової сполуки у вигляді сирого продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

4-(Азидометил)-2-метилбензофуран (A3.4): До перемішаного розчину A3.4 (350 мг, 2,158 ммоль) у толуолі (10 мл) додавали DPPA (683 мг, 2,482 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, та додавали краплями DBU (0,390 мл, 2,59 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували у атмосфері N_2 впродовж ночі. Суміш підкисляли до pH=5~6 1н. HCl, потім екстрагували EtOAc. Водну фазу нейтралізували насич. $NaHCO_3$, потім екстрагували EtOAc. Об'єднану органічну фазу промивали послідовно $NaHCO_3$ та сольовим розчином, висушували та концентрували, залишок очищали колонковою хроматографією (5 % EtOAc у гексані як елюенті) з одержанням цільової сполуки (200 мг, 50 %) у формі безбарвної рідини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 2,49 (с, 3H), 4,64 (с, 2H), 7,15-7,17 (м, 2H), 7,45-7,48 (м, 1H).

(2-метилбензофуран-4-іл)гексаметилентетрамін (A3.5): До розчину A3.4 (50 мг, 0,267 ммоль) у THF (5 мл) та воді (0,2 мл) додавали PPh_3 (140 мг, 0,534 ммоль). Суміш перемішували при 25°C впродовж 2 год., концентрували при зниженому тиску, залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням цільової сполуки (30 мг, 70 %) у формі безбарвного масла. ($Ph_3P=O$ та PPh_3 вийшли у 50 %-м PE/EA, та амін вийшов у 20 %-му DCM/MeOH). LCMS: $[M+H]^+=162,1$.

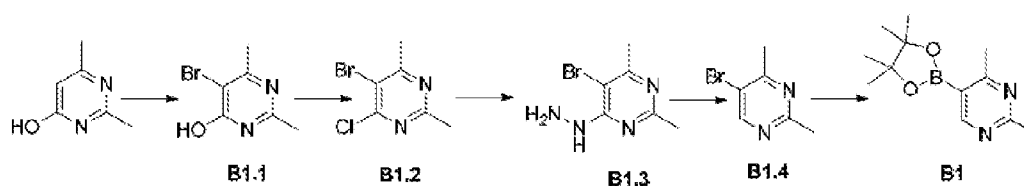
(2-Метил-2,3-дигідробензофуран-4-іл)гексаметилентетрамін (A3.6): До розчину A3.5 (100 мг, 0,372 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали соляну кислоту (0,1 мл, 3,29 ммоль) та Pd/C (10 %) (39,6 мг). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 12 год. у атмосфері водню, фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (DCM:MeOH=10:1) з одержанням цільової сполуки (60 мг, 50 %). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 1,41-1,47 (м, 3H), 2,76-2,91 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 4,93-5,00 (м, 2H), 6,74-6,79 (м, 1H), 6,88 (д, 2H), 7,16-7,18 (м, 1H). LCMS: $[M+H]^+=164,1$.



Проміжна сполука A3: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки A1. шляхом заміни (5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)гексаметилентетраміну (A1.5) на A3.6. ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 1,40-1,47 (m, 3H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 1H), 4,71 (д, 2H), 4,93-4,98 (m, 1H), 6,63-6,79 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 7,04-7,16 (m, 1H), 7,86 (д, 1H), 9,40 (д, 1H). LCMS: [M+H]⁺=359,7.

Проміжна сполука В (боронова кислота або складний ефір, які не є комерційно недоступними для синтезу сполук у таблиці 2).

2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин (В1)



10

5-Бром-2,6-диметилпіримідин-4-ол (В1,1): Бром (153,4 г, 0,96 моль, 1,2 екв.) додавали краплями до розчину 2,6-диметилпіримідин-4-олу (100 г, 0,8 моль, 1,0 екв.) у 1,0 л хлороформу. Потім суміш перемішували у 50 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури надлишок розчинника випарювали та додавали 500 мл етилацетату, який знову видаляли при зниженому тиску. Цей процес повторювали три рази. Тверду речовину жовтого кольору перемішували у 100 мл етилацетату впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Після фільтрації залишок промивали етилацетатом (100 мл x 2) з одержанням цільової сполуки (135 г, 82 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=205,2.

15

5-Бром-4-хлор-2,6-диметилпіримідин (В1,2): суміш В1.1 (134 г, 0,66 моль) у 500 мл POCl₃ перемішували при 110 °С впродовж 18 год. Надлишок POCl₃ видаляли під вакуумом, залишок виливали у 1000 г подрібненого льоду. Потім твердий NaHCO₃ додавали акуратно для доведення рН до 8-9. Водний шар екстрагували етилацетатом (1,5 л x 3), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1,0 л x 2), висушували над Na₂SO₄, концентрували з одержанням цільової сполуки (71 г, 48 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=223,0.

20

5-Бром-4-гідразиніл-2,6-диметилпіримідин (В1,4): До суміші гідразин гідрату (NH₂NH₂ · H₂O, 32 г, 0,64 моль, 98 %) у 350 мл етанолу додавали розчин В1.2 (70 г, 0,32 моль) у 350 мл метанолу краплями при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розводили 500 мл води, екстрагували СНCl₃ (500 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (500 мл), висушували над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням цільової сполуки (63 г, 91 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. LCMS: [M+H]⁺=219,0.

30

5-Бром-2,4-диметилпіримідин (В1,4): До суспензії MnO₂ (96 г, 1,1 моль) у 1,0 л СНCl₃ додавали розчин В1.4 (47 г, 0,22 моль) у 1,0 л СНCl₃ краплями при 0 °С. Суміш перемішували впродовж 2 год. при кімнатній температурі. Після фільтрації та концентрації, залишок очищали на колонці з силікагелем 100-200 меш (PE:EA=100:0-50:50) з одержанням цільової сполуки (30 г, 73 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. LCMS: [M+H]⁺=189,1.

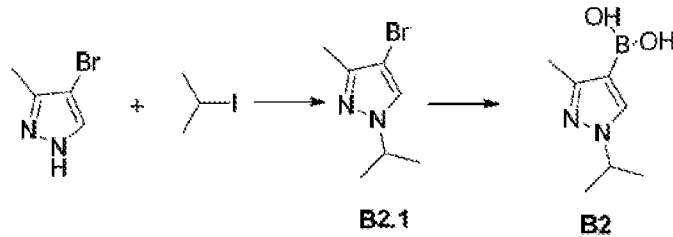
35

Проміжна сполука В1: суміш В1.4 (12 г, 64 ммоль), біс(пінаколято)диборону (22,8 г, 89,6 ммоль, 1,4 екв.), KOAc (18,8 г, 192 ммоль, 3,0 екв.) та Pd(dppf)Cl₂ (2,34 г, 3,2 ммоль) у 200 мл безводного діоксану нагрівали при 90 °С та перемішували впродовж 4 год. у атмосфері N₂. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розводили 300 мл змішаного розчинника (PE:EA=4:1), фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (PE:EA= від 2:1 до 1:1) з одержанням цільової сполуки (10 г, 66 %) у формі жовтого масла. LCMS: [M+H]⁺=235,1.

40

45

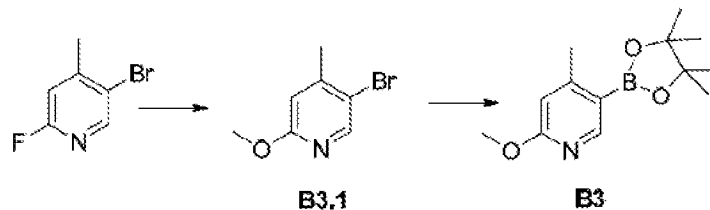
Проміжна сполука В2: (1-Ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)боронова кислота



4-Бром-1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол (B2,1): суміш 4-бром-3-метил-1Н-піразолу (2 г, 12,5 ммоль), 2-йодпропану (6,37 г, 37,5 ммоль), Cs₂CO₃ (6,25 г, 50 ммоль) та ацетонітрилу (30 мл) перемішували при 90°C впродовж 12 год. Реакційну суміш фільтрували з MeOH (15 мл), та фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (УФ214, PE:DMC=від 100:1 до 50:50) з одержанням цільової сполуки (700 мг, 56 %) у формі прозорого масла. LCMS: [M+H]⁺=203,1.

Проміжна сполука B2: До розчину B2.1 (202 мг, 1,0 ммоль) у THF (5 мл) додавали n-BuLi (0,5 мл, 1,2 ммоль, 2,4 M у THF) у атмосфері N₂ при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78 °C впродовж 30 хвилин, та потім триізопропіл борат (564 мг, 3,0 ммоль) у THF (2 мл) додавали краплями при перемішуванні при -78° C. Суміш перемішували при -78° C впродовж 2 год. Суміш гасили водою (3 мл), водний шар очищали флеш-хроматографією (силікагель, УФ214, NH₄HCO₃/вода/MeOH=0,5\100\1) з одержанням цільової сполуки (100 мг, 60 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=169,1.

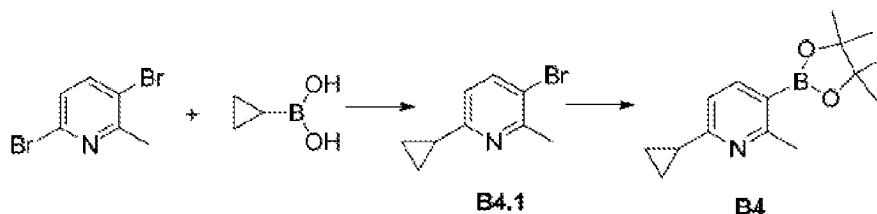
Проміжна сполука B3: 2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



5-Бром-2-метокси-4-метилпіридин (B3,1): Натрій (4,8 г, 0,2 моль) додавали частинами до 80 мл перемішаного розчину CH₃OH. Після додавання додавали чистий 5-бром-2-фтор-4-метилпіридин (7,6 г, 40 ммоль). Потім прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш гасили водою (400 мл), екстрагували дихлорметаном (300 мл x 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням цільової сполуки (6,95 г, 86 %) у формі твердої речовини блідо-жовтого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 2,41 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,61 (с, 1H), 8,15 (с, 1H).

Проміжна сполука B3: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B3.1. LCMS: [M+H]⁺=250,1.

Проміжна сполука B4: 6-циклопропіл-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин

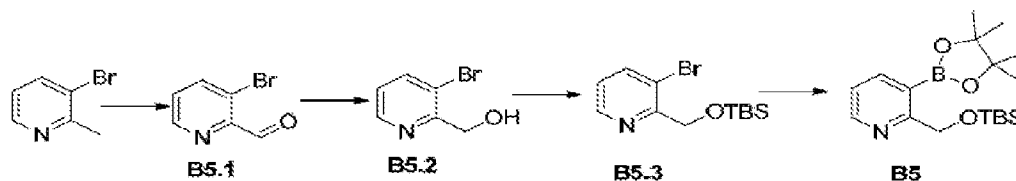


3-Бром-6-циклопропіл-2-метилпіридин (B4,1): суміш 3,6-дибром-2-метилпіридину (250 мг, 1 ммоль), циклопропілборонової кислоти (86 мг, 1 ммоль), Cs₂CO₃ (975 мг, 3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (160 мг, 0,2 ммоль) та діоксану (5 мл) перемішували при 120°C у атмосфері N₂ при нагріванні у мікрохвильовій печі впродовж 30 хвилин. Суміш фільтрували з MeOH (15 мл), фільтрат очищали препаративною TLC (силікагель, УФ254, PE) з одержанням цільової сполуки (100 мг, 47 %) у формі прозорого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,95-0,98 (m, 4H), 1,46-1,99 (m, 1H), 2,56 (с, 3H), 6,76 (д, 1H), 7,59 (д, 1H).

Проміжна сполука B4: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B4,1. LCMS: [M+H]⁺=260,4.

Проміжна сполука B5: 2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

діоксаборолан-2-іл)піридин



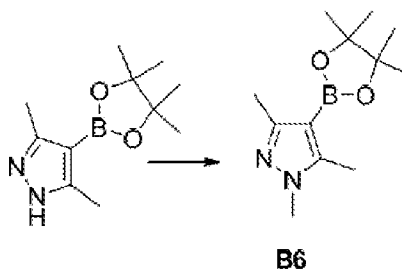
3-Бромпіколінальдегід (B5.1): суміш 3-бром-2-метилпіридину (5 г, 29 ммоль), SeO₂ (17,5 мг, 116 ммоль) у діоксані (70 мл) нагрівали до 120°C та перемішували впродовж 18 год. Суміш концентрували та очищали силікагелем (PE:EA=4:1) з одержанням цільової сполуки (3 г, 55 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=188,1.

(3-Бромпіридин-2-іл)метанол (B5.2): До суміші B5.1 (1 г, 5,4 ммоль) у MeOH (20 мл) та THF (10 мл) охолоджували до 0 °C, NaBH₄ (0,82 г, 21,6 ммоль) додавали частинами. Суміш перемішували впродовж 4 год. при кімнатній температурі. Суміш концентрували, розводили водою (40 мл), екстрагували DCM (40 мл x 3), органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням цільової сполуки (1 г, 99 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=190,0.

3-Бром-2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)піридин (B5.4): суміш B5.2 (1 г, 5,4 ммоль), DMAP (0,33 г, 1,08 ммоль), TBSCl (0,97 г, 6,48 ммоль) та імідазолу (0,48 г, 7 ммоль) у DCM (30 мл) перемішували впродовж 18 год. при кімнатній температурі. Суміш розводили DCM (50 мл), промивали водою (30 мл) та сольовим розчином (30 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували, залишок очищали на силікагелі (PE:EA=100:0-50:50) з одержанням цільової сполуки (1,1 г, 68 %) у формі безбарвного масла. LCMS: [M+H]⁺=304,0.

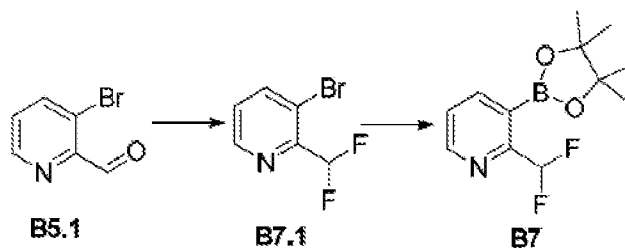
Проміжна сполука B5: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B5.4. LCMS: [M+H]⁺=350,1.

Проміжна сполука B6: 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол



Суміш 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (10 г, 45 ммоль), йодметану (9,6 г, 67,5 ммоль), K₂CO₃ (15,5 г, 112,5 ммоль) у ацетоні (50 мл) перемішували при 60°C впродовж 12 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали MeOH (35 мл), фільтрат концентрували з одержанням цільової сполуки (8 г, 75 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=237,2.

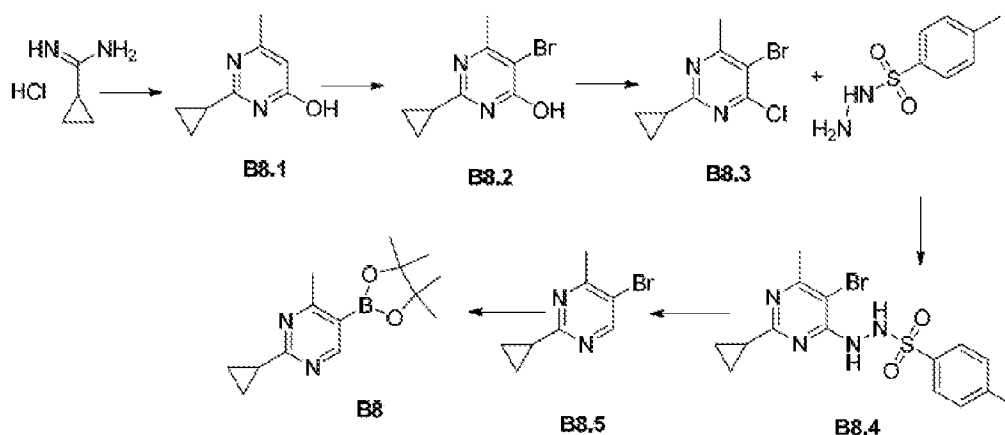
Проміжна сполука B7: 2-(дифторметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



3-Бром-2-(дифторметил)піридин (B7.1): До розчину 3-бромпіколінальдегіду (B5.1) (3,0 г, 16,1 ммоль) у DCM (20 мл) додавали DAST (5,2 г, 32,2 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 2 год. у атмосфері N₂, потім додавали розчин NaHCO₃ у ванні з льодом. Суміш екстрагували DCM (60 мл), органічний шар висушували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням цільової сполуки (2,5 г, 75 %) у формі твердої речовини сірого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука В7: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В7.1. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

5 Проміжна сполука В8: 2-циклопропіл-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин



2-циклопропіл-6-метилпіримідин-4-ол (В8.1): суміш циклопропан-карбоксимідамід гідрохлориду (2,0 г, 16,7 ммоль), метил-3-оксобутаноат (1,9 г, 16,7 ммоль) та CH_3ONa (1,8 г, 33,4 ммоль) у MeOH (200 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Потім суміш розводили насич. Na_2SO_3 (50 мл), потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у 50 мл води, підкисляли до рН 4. Після охолодження до 5°C , тверду речовину збирали та висушували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (2,0 г, 98 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=151,2$.

15 5-Бром-2-циклопропіл-6-метилпіримідин-4-ол (В8.2): до суміші В8.1 (2,0 г, 13,3 ммоль) та KOH (744 мг, 13,3 ммоль) у H_2O (15 мл) додавали Br_2 (0,7 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Тверду речовину відфільтровували з одержанням цільової сполуки (1,5 г, 57 %) у формі твердої речовини білого кольору. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=231,0$.

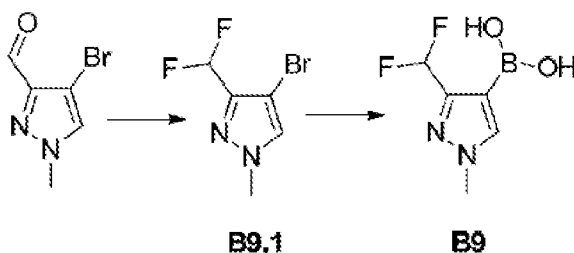
20 5-Бром-4-хлор-2-циклопропіл-6-метилпіримідин (В8.4): до суміші В8.2 (1,5 г, 6,55 ммоль) та DMF (1,26 мл, 16,38 ммоль) у толуолі (20 мл) додавали краплями розчин POCl_3 (0,72 мл) у толуолі (5 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год., потім вливали Na_2CO_3 (1М, 30 мл), екстрагували EA (20 мл x 3). Об'єднану органічну фазу концентрували з одержанням цільової сполуки (1,0 г, 62 %) у формі жовтого масла. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=248,9$.

25 N' -(5-Бром-2-циклопропіл-6-метилпіримідин-4-іл)-4-метилбензолсульфогідрозид (В8.4): суміш В8.4 (1,0 г, 4,06 ммоль), 4-метилбензолсульфогідрозиду (2,6 г, 13,8 ммоль) у CHCl_3 (50 мл) перемішували при 90°C впродовж 16 год. Тверду речовину відфільтровували та промивали DCM (5 мл) з одержанням цільової сполуки (0,60 г, 37,5 %) у формі твердої речовини білого кольору. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=397,0$.

30 5-Бром-2-циклопропіл-4-метилпіримідин (В8.5): суміш В8.4 (600 мг, 1,51 ммоль) у Na_2CO_3 (8 мл, 4,53 ммоль) перемішували при 90°C впродовж 1 год. Суміш розводили EA (20 мл). Органічну фазу відділяли та концентрували з одержанням цільової сполуки (200 мг, 62 %) у формі коричневого масла. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=213,0$.

35 Проміжна сполука В8: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В8.5. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=261,2$.

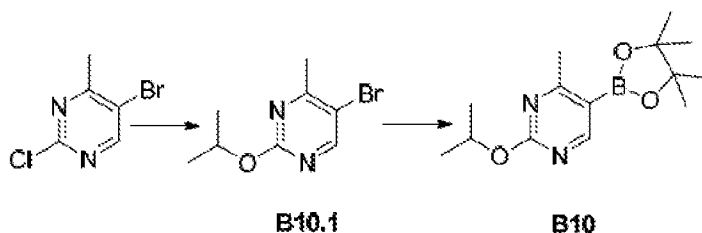
40 Проміжна сполука В9: (3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл)боронова кислота



4-Бром-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол (B9.1): цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання B7.1, шляхом заміни 3-бромпіколінальдегід (B5.1) на 4-бром-1-метил-1Н-піразол-3-карбальдегід. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,91 (с, 3H), 6,66 (т, 1H), 7,43 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=213,1.

Проміжна сполука B9: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B2, шляхом заміни 4-бром-1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразолу (B2.1) на B9.1. LCMS: [M+H]⁺=177,2.

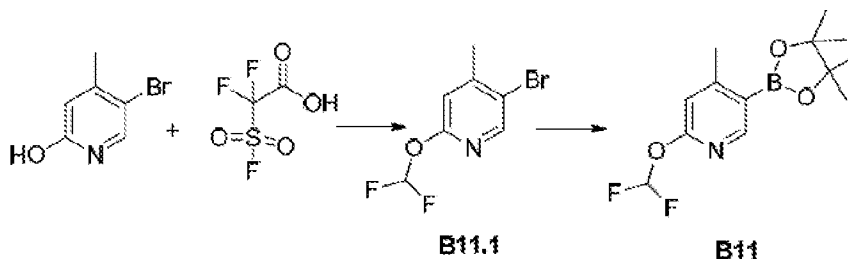
Проміжна сполука B10: 2-ізопропокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин



5-Бром-2-ізопропокси-4-метилпіримідин (B10.1): До розчину 5-бром-2-хлор-4-метилпіримідину (3,0 г, 14,5 ммоль) у THF (30 мл) додавали NaH (1,74 г, 44 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. Потім додавали пропан-2-ол (2,6 г, 44 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Суміш концентрували, залишок розводили водою (20 мл), екстрагували ЕА (20×3 мл). Органічний шар висушували та концентрували, сирий продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель; ЕА:РЕ=1:4) з одержанням цільової сполуки (2,8 г, 83 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: [M+H]⁺=231,0; 232,9.

Проміжна сполука B10: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B10.1. LCMS: [M+H]⁺=279,4.

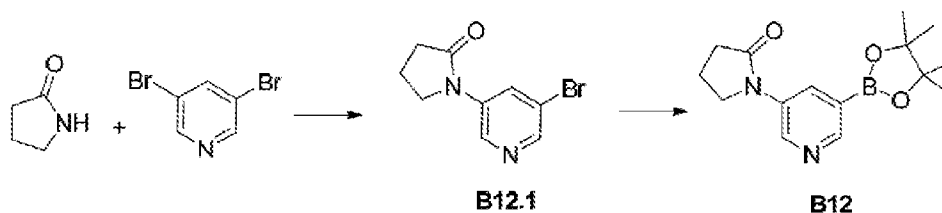
Проміжна сполука B11: 2-(Дифторметокси)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



5-Бром-2-(дифторметокси)-4-метилпіридин (B11.1): До розчину 5-бром-4-метилпіридин-2-олу (8 г, 42,55 ммоль) та 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)оцтової кислоти (9,1 г, 51,06 ммоль) у 40 мл CH₃CN додавали Na₂SO₄ (606 мг, 4,255 ммоль) однією частиною. Суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім концентрували під вакуумом, залишок очищали на силікагелі (РЕ/ЕtOAc=0-9 %) з одержанням цільової сполуки (500 мг, 37 %) у формі жовтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,49 (с, 3H), 7,19 (с, 1H), 7,51-7,80 (м, 1H), 8,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=239,9.

Проміжна сполука B11: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B11.1. LCMS: [M+H]⁺=286,2.

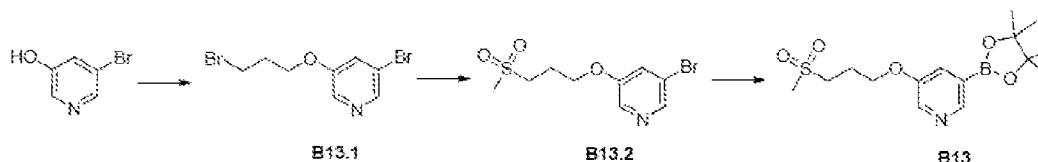
Проміжна сполука B12: 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-3-іл)піролідин-2-он



1-(5-Бромпіридин-3-іл)піролідин-2-он (B12.1): суміш 3,5-дибромпіридину (500 мг, 2,1 ммоль), піролідин-2-ону (170 мг, 2,0 ммоль), K_2CO_3 (1,04 г, 7,56 ммоль), CuI (4 мг, 0,021 ммоль), N1,N1,N2,N2-тетраметилетан-1,2-діаміну (3 мг, 0,021 ммоль) та діоксану (10 мл) перемішували при 110°C впродовж 12 год. До суміші додавали 30 мл H_2O та екстрагували етилацетатом (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, УФ254, РЕ/ЕА= від 100/1 до 2/1) з одержанням цільової сполуки (240 мг, 47 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: $[M+H]^+=243,1$.

Проміжна сполука B12: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B12.1. LCMS: $[M+H]^+=206,2$.

Проміжна сполука B13: 3-(3-(метилсульфоніл)пропокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин

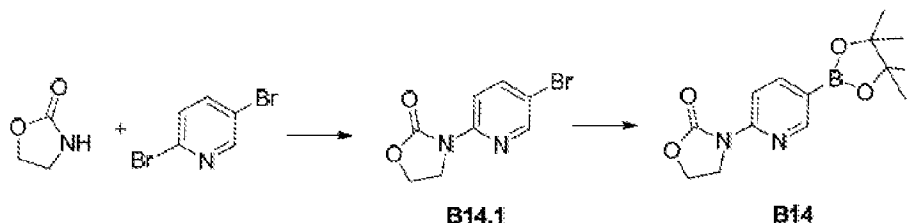


3-Бром-5-(3-бромпропокси)піридин (B13.1): суміш 5-бромпіридин-3-олу (500 мг, 2,87 ммоль), 1,3-дибромпропану (870 мг, 4,31 ммоль), NaH (230 мг, 5,74 ммоль) та DMF (10 мл) перемішували при 0°C впродовж 12 год. До суміші додавали воду (10 мл), екстрагували ЕА (10 мл x 3), екстракти промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, РЕ/ЕА= від 100/1 до 2/1) з одержанням цільової сполуки (300 мг, 36 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: $[M+H]^+=296,0$.

3-Бром-5-(3-(метилсульфоніл)пропокси)піридин (B13.2): суміш B13.1 (300 мг, 1,02 ммоль), $NaOSO_2CH_3$ (156 мг, 1,53 ммоль) та DMSO (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. До суміші додавали 10 мл води, екстрагували етилацетатом (10 мл x 3), органічні шари промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, УФ254, РЕ/ЕА= від 100/1 до 2/1) з одержанням цільової сполуки (120 мг, 40 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: $[M+H]^+=294,0$.

Проміжна сполука B13: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B13.2. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=260,1$.

Проміжна сполука B14: 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)оксазолідин-2-он

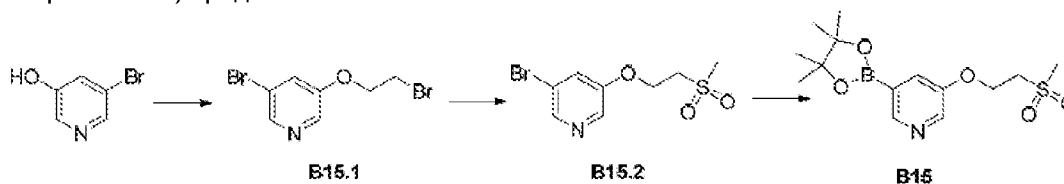


3-(5-Бромпіридин-2-іл)оксазолідин-2-он (B14.1): суміш 2,5-дибромпіридину (1,0 г, 4,21 ммоль), піролідин-2-ону (1,1 г, 12,7 ммоль), K_2CO_3 (1,16 г, 8,42 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль), N1,N1,N2,N2-тетраметилетан-1,2-діаміну (50 мг, 0,42 ммоль) та діоксану (10 мл) перемішували при 110°C впродовж 12 год. До суміші додавали воду (30 мл), екстрагували ЕА (20 мл x 3), екстракти промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, УФ254, РЕ/ЕА= від 100/1 до 2/1) з одержанням цільової сполуки (380 мг, 37 %) у формі твердої речовини сірого

кольору. LCMS: $[M+H]^+=244,9$.

Проміжна сполука B14: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B14.1. LCMS: $[M+H]^+=291,0$.

5 Проміжна сполука B15: 3-(2-(метилсульфоніл)етокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин

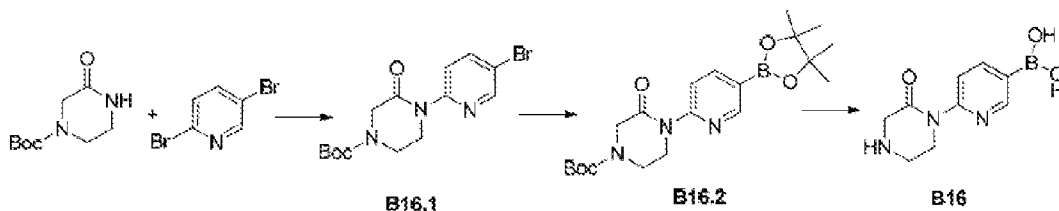


3-Бром-5-(2-брометокси)піридин (B15.1): суміш 5-бромпіридин-3-олу (500 мг, 2,87 ммоль), 1,2-диброметану (810 мг, 4,31 ммоль), K_2CO_3 (792 мг, 5,74 ммоль) та DMF (10 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Суміш розводили 10 мл води, екстрагували EA (10 мл x 3), органічні шари промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, PE/EA= від 100/1 до 2/1) з одержанням цільової сполуки (200 мг, 20 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: $[M+H]^+=279,9$.

15 3-Бром-5-(2-(метилсульфоніл)етокси)піридин (B15.2): суміш B15.1 (200 мг, 0,71 ммоль), $NaOSO_2CH_3$ (126 мг, 1,07 ммоль) та DMSO (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. До суміші додавали воду (10 мл), екстрагували EA (10 мл x 3), екстракти промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, PE/EA= від 100/1 до 2/1) з одержанням цільової сполуки (150 мг, 61 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: $[M+H]^+=280,0$.

20 Проміжна сполука B15: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B15.2. LCMS: $[M+H]^+=328,2$.

25 Проміжна сполука B16: 6-(2-оксопіперазин-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота

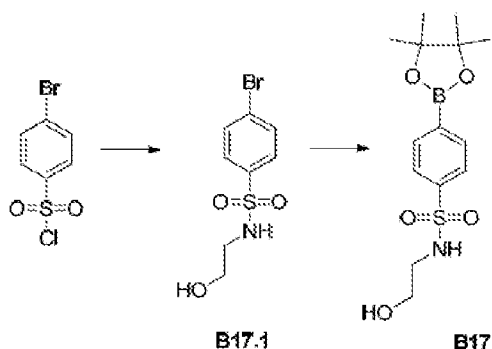


30 трет-бутил-4-(5-бромпіридин-2-іл)-3-оксопіперазин-1-карбоксилат (B16.1): суміш 2,5-дибромпіридину (1,0 г, 4,21 ммоль), піролідин-2-ону (2,54 г, 12,7 ммоль), K_2CO_3 (1,16 г, 8,42 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль), N1,N1,N2,N2-тетраметилетан-1,2-діаміну (92 мг, 0,63 ммоль) та діоксану (10 мл) перемішували при 110°C впродовж 12 год. До суміші додавали воду (30 мл), екстрагували EA (20 мл x 3), органічні шари промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, 40 г, PE/EA= від 100/1 до 2/1) з одержанням цільової сполуки (750 мг, 50 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: $[M+H]^+=356,1$.

35 трет-бутил-3-оксо-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат (B16.2): цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B16.1. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=404,0$.

40 Проміжна сполука B16: суміш B16.2 (100 мг, 0,31 ммоль) у суміші HCl/діоксан (0,6 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. До суміші додавали воду (30 мл), екстрагували EA (20 мл x 3), екстракти промивали водою (25 мл x 3) та сольовим розчином (20 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали препаративною ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (50 мг, 40 %) у формі твердої речовини сірого кольору. LCMS: $[M+H]^+=222,2$.

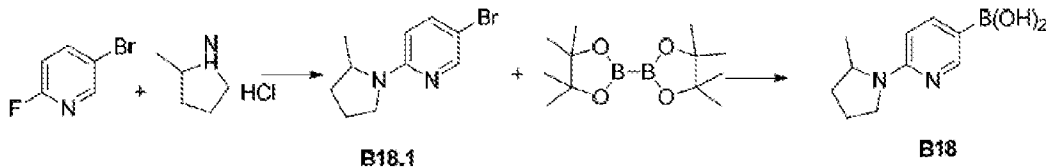
45 Проміжна сполука B17: N-4-(2-гідроксиетил)(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід



4-Бром-N-(2-гідроксиетил)бензолсульфонамід (B17.1): До розчину 4-бромбензол-1-сульфоніл хлориду (2,0 г, 7,9 ммоль) у DCM (30 мл) додавали 2-аміноетанол (4,8 г, 79 ммоль) та DIPEA (2,0 г, 15,8 ммоль) при 0 °С, потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Осад збирали фільтрацією, промивали EtOH (10 мл x 2), висушували у вакуумі, отримуючи цільову сполуку (1,8 г, вихід 90 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[M+H]^+=281,9$.

Проміжна сполука B17: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B17.1. LCMS: $[M+H]^+=328,0$.

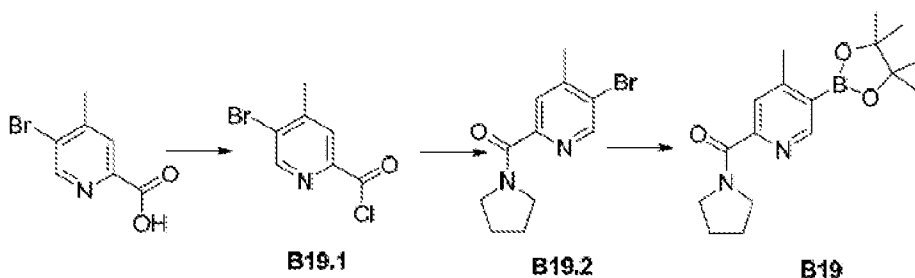
Проміжна сполука B18: 6-(2-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота



5-Бром-2-(2-метилпіролідин-1-іл)піридин (B18.1): До розчину 5-бром-2-фторпіридину (5,71 ммоль, 1 г) у H₂O (3 мл) додавали 2-метилпіролідин гідрохлорид (8,57 ммоль, 0,73 г) та K₂CO₃ (11,43 ммоль, 1,58 г), та суміш перемішували при 115°C впродовж 3 год. Суміш концентрували та очищали флеш-хроматографією (обернена фаза, C-18, 10 ммоль NH₄HCO₃:CH₃OH=0-80 %, УФ254 та УФ214) з одержанням цільової сполуки (900 мг, 65 %) у формі жовтого масла. LCMS: $[M+H]^+=241,1$.

Проміжна сполука B18: До розчину B18.1 (0,622 ммоль, 150 мг), біс(пінаколято)диборону (158 мг, 0,622 ммоль) та KOAc (1,24 ммоль, 121 мг) у діоксані (6 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (0,062 ммоль, 45,5 мг). Реакційну суміш нагрівали при 90°C впродовж 2 год. у атмосфері N₂. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували, та фільтрат використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=207,2$.

Проміжна сполука B19: (4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)(піролідин-1-іл)метанон



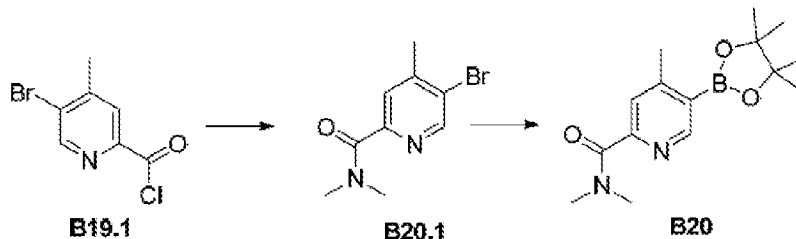
5-Бром-4-метилпіколіноіл хлорид (B19.1): суміш 5-бром-4-метилпіколінової кислоти (5,6 ммоль, 1,2 г) та 10 мл тіонілхлориду перемішували при 90°C впродовж 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували з одержанням цільової сполуки (1 г, 77 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. LCMS: $[M+H]^+=236,1$.

(5-Бром-4-метилпіридин-2-іл)(піролідин-1-іл)метанон (B19.2): До розчину піролідину (3,21 ммоль, 228 мг) у 10 мл DCM при 0°C додавали DIPEA (6,42 ммоль, 829 мг). Після перемішування при 0°C впродовж 10 хвилин, до суміші частинами додавали B19.1 (2,14 ммоль, 500 мг), перемішували при 0°C впродовж 20 хвилин, потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж ще 2 год., концентрували та очищали флеш-

хроматографією (силікагель, РЕ:ЕА=0-40 %, УФ254 та УФ280 нм) з одержанням цільової сполуки (560 мг, 97 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. LCMS: $[M+H]^+=269,1$.

Проміжна сполука В19: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В19.2. LCMS: $[M+H]^+=317,4$.

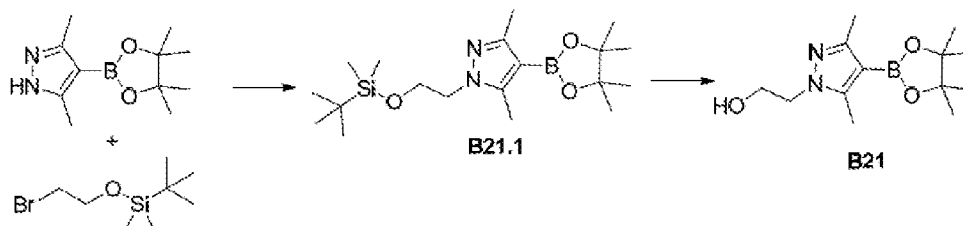
Проміжна сполука В20: 4-триметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінамід



5-бром-N, N,4-триметилпіколінамід (В20.1): До розчину диметиламін гідрохлориду (3,21 ммоль, 262 мг) у 10 мл DCM при 0°C додавали DIPEA (6,424 ммоль, 829 мг). Суміш перемішували при 0°C впродовж 10 хвилин, додавали частинами В19.1 (2,141 ммоль, 500 мг). Суміш перемішували при 0°C впродовж 20 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури впродовж 2 год., концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, РЕ:ЕА=0-50 %, УФ254 та УФ280 нм) з одержанням цільової сполуки (560 мг, 97 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. LCMS: $[M+H]^+=243,1$.

Проміжна сполука В20: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В20.1. LCMS: $[M+H]^+=291,2$.

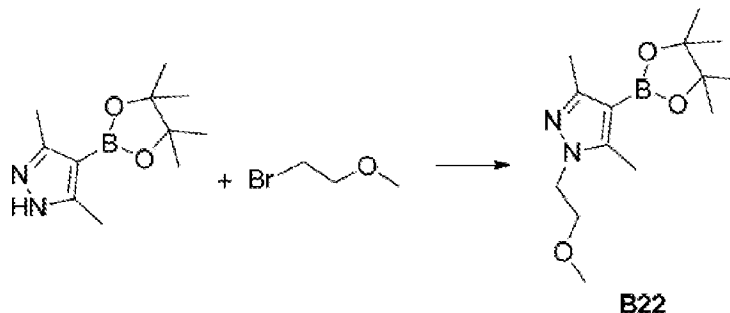
Проміжна сполука В21: 2-(3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-іл)етанол



1-(2-(трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил-3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (В21.1): До розчину 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (300 мг, 1,35 ммоль) у CH_3CN (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (800 мг, 2,702 ммоль) та (2-брометокси)трет-бутилдиметилсилан (50 мг, 1,892 ммоль). Суміш перемішували при 90°C впродовж ночі, концентрували та очищали Флеш-хроматографією (силікагель, РЕ:ЕА=0-15 %, УФ254 та УФ280) з одержанням цільової сполуки (300 мг, 77 %) у формі жовтого масла. LCMS: $[M+H]^+=381,7$.

Проміжна сполука В21: До розчину В21.1 (300 мг, 0,79 ммоль) у THF (6 мл) додавали TBAF (412 мг, 1,58 ммоль). Суміш перемішували при 30°C впродовж 3 год., концентрували при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки (100 мг, 48 %) у формі жовтого масла. LCMS: $[M+H]^+=267$.

Проміжна сполука В22: 1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол

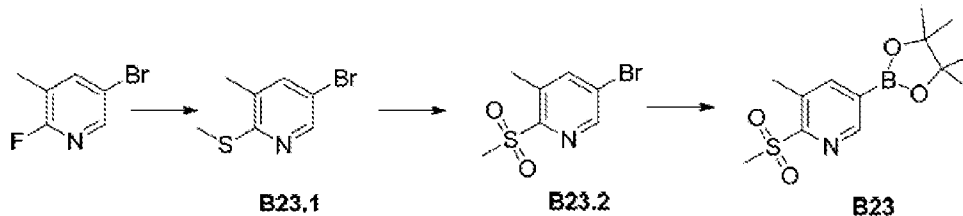


35

До розчину 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразола (0,68

ммоль, 150 мг) у CH_3CN (5 мл) додавали 1-бром-2-метоксиетан (0,95 ммоль, 130,5 мг). Суміш перемішували при 90°C впродовж 6 год., концентрували при зниженому тиску, очищали флеш-хроматографією (силікагель, PE:EA=0-20 %, УФ254 та УФ280 нм) з одержанням цільової сполуки (100 мг, 52 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=281,5$.

5 Проміжна сполука B23: 3-метил-2-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин

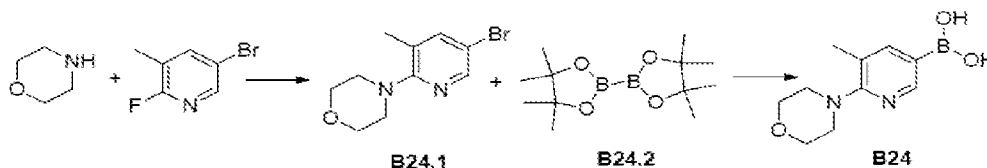


10 5-Бром-3-метил-2-(метилтіо)піридин (B23.1): суміш 5-бром-2-фтор-3-метилпіридину (1 г, 5,26 ммоль), CH_3SNa (479 мг, 6,84 ммоль) у DMF (10 мл) перемішували впродовж 3,5 год. при 0°C у атмосфері N_2 . Суміш розводили 50 мл води, екстрагували етилацетатом (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари послідовно промивали 50 мл води та сольовим розчином (50 мл), висушували над Na_2SO_4 , концентрували з одержанням цільової сполуки (1,1 г, 95 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=218$.

15 5-Бром-3-метил-2-(метилсульфоніл)піридин (B23.2): До суміші B23.1 (1,1 г, 5 ммоль) у DCM (11 мл) додавали m-CPBA (2,58 г, 15 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі, потім гасили водним розчином 2 моль/л NaOH (50 мл), екстрагували етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали послідовно 50 мл H_2O та сольовим розчином (50 мл), висушували над Na_2SO_4 , концентрували з одержанням цільової сполуки (1,2 г, 96 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=249,9$.

20 Проміжна сполука B23: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B23.2. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=216,1$ (ms^+ відповідної боронової кислоти).

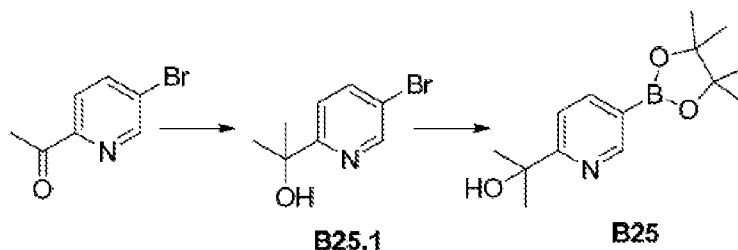
Проміжна сполука B24: (5-метил-6-морфолінопіридин-3-іл)боронова кислота



25 4-(5-бром-3-метилпіридин-2-іл)морфолін (B24.1): суміш 5-бром-2-фтор-3-метилпіридину (2,5 г, 13,2 ммоль), морфоліну (3,4 г, 39,6 ммоль), K_2CO_3 (5,5 г, 39,6 ммоль) у 40 мл DMSO нагрівали до 120°C та перемішували впродовж 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 200 мл води, екстрагували етилацетатом (150 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали 150 мл води та сольовим розчином (150 мл), висушували над Na_2SO_4 , концентрували з одержанням цільової сполуки (1,8 г, 53 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=257,0$.

30 Проміжна сполука B24: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B18, шляхом заміни B18.1 на B24.1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=223,4$.

35 Проміжна сполука B25: 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)пропан-2-ол

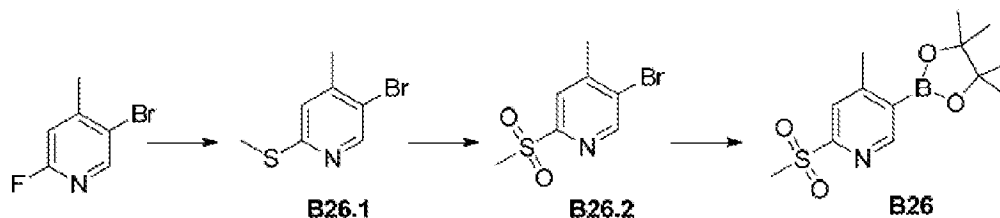


40 2-(5-Бромпіридин-2-іл)пропан-2-ол (B25.1): До суміші 1-(5-бромпіридин-2-іл)етанону (400 мг, 2 ммоль) у 8 мл THF додавали 6 мл CH_3MgBr (1 моль/л) при -15°C у атмосфері N_2 . Суміш перемішували впродовж 5 год. при 25°C , гасили насич. NH_4Cl (30 мл) та перемішували впродовж 1 год., екстрагували етилацетатом (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали 50

мл води та 50 мл сольового розчину, висушували над Na_2SO_4 , концентрували. Залишок очищали на силікагелі (PE/EA=10:1) з одержанням цільової сполуки (180 мг, 42 %) у формі безбарвного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,54 (с, 6H), 7,41 (дд, 1H), 7,82 (дд, 1H), 8,58 (д, 1H).

5 Проміжна сполука B25: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B25.1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=264,2$.

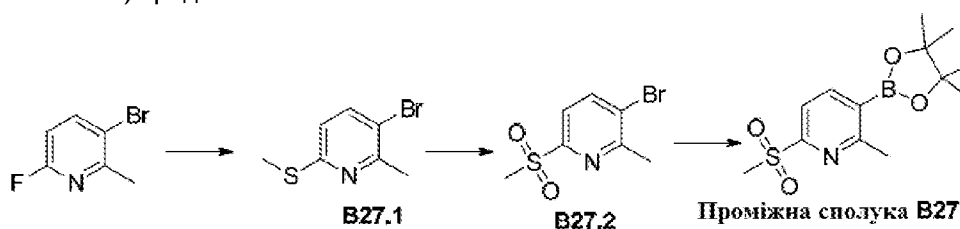
Проміжна сполука B26: 4-метил-2-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



10

Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B23, шляхом заміни 5-бром-2-фтор-3-метилпіридину 5-бром-2-фтор-4-метилпіридином. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=298,1$.

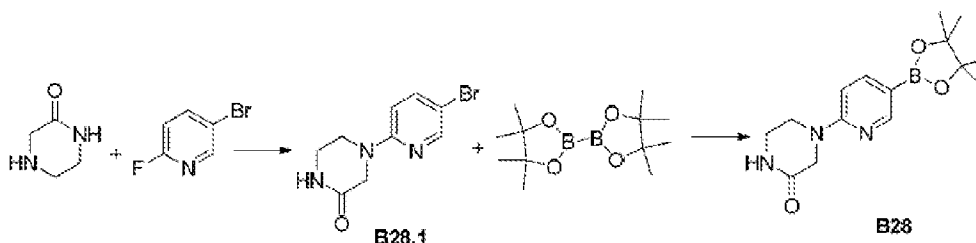
15 Проміжна сполука B27: 2-метил-6-(метилсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B23, шляхом заміни 5-бром-2-фтор-3-метилпіридину 3-бром-6-фтор-2-метилпіридином. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=298,1$.

20

Проміжна сполука B28: 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)піперазин-2-он

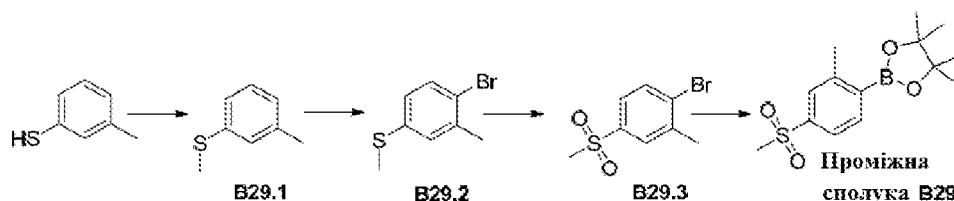


25 4-(5-Бромпіридин-2-іл)піперазин-2-он (B28.1): суміш 5-бром-2-фторпіридину (1 г, 5,68 ммоль), піперазин-2-ону (1,7 г, 17 ммоль), K_2CO_3 (2,35 г, 17 ммоль) у 20 мл DMSO нагрівали при 120°C та перемішували впродовж 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 80 мл води, екстрагували етилацетатом (60 мл x 3), об'єднаний органічний шар промивали 100 мл води та 100 мл сольового розчину, висушували над Na_2SO_4 , концентрували, залишок очищали на силікагелі (DCM/MeOH=10:1) з одержанням цільової сполуки (250 мг, 17 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=255,9$.

30

Проміжна сполука B28: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B28.1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=304,4$.

Проміжна сполука B29: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1,3,2-діоксаборолан



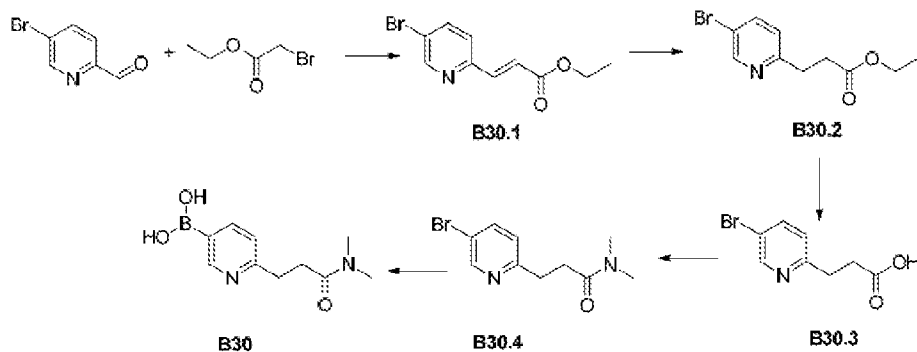
Метил(м-толіл)сульфан (B29.1): До суміші 3-метилбензолтіолу (2 г, 16 ммоль) у 20 мл DMF додавали NaH (0,96 г, 24 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 25 °С. Після охолодження до 0 °С додавали краплями CH₃I (22,7 г, 160 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 год. при кімнатній температурі, розводили 100 мл води, екстрагували етилацетатом (60 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл x 1), висушували над Na₂SO₄, концентрували. Залишок очищали силікагелем (елюючи PE/EA=100:0) з одержанням цільової сполуки (1,3 г, 59 %) у формі безбарвного масла. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(4-Бром-3-метилфеніл)(метил)сульфан (B29.2): суміш B29.1 (1,3 г, 9,4 ммоль) у 30 мл AcOH охолоджували до 0 °С, додавали краплями Br₂ (1,5 г, 9,42 ммоль), та суміш перемішували впродовж 3 год. при 25 °С. Суміш концентрували та очищали на силікагелі (елюючи PE) з одержанням цільової сполуки (1,7 г, 85 %) у формі безбарвного масла. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

1-Бром-2-метил-4-(метилсульфоніл)бензол (B29.4): До суміші B29.2 (1,7 г, 7,83 ммоль) у 20 мл DCM додавали m-CPBA (4,04 г, 23,5 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували впродовж 16 год. при 25 °С, гасили 40 мл води, потім екстрагували DCM (50 мл x 2), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), висушували над Na₂SO₄, концентрували. Залишок очищали на силікагелі (елюючи PE/EA=7:3) з одержанням цільової сполуки (1,3 г, 66 %) у формі твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,50 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 7,62 (дд, 2,3 Гц, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,80 (д, 1H). LCMS: [M+H]⁺=249,1.

Проміжна сполука B29: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B1, шляхом заміни B1.4 на B29.4. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: [M+H]⁺=314,0.

Проміжна сполука B30: (6-(3-(диметиламіно)-3-окспропіл)піридин-3-іл)боронова кислота



(Е)-етил 3-(5-бромпіридин-2-іл)акрилат (B30.1): суміш 5-бромпіколінальдегіду (0,93 г, 5 ммоль), етил-2-бромацетату (1,25 г, 7,5 ммоль), NaHCO₃ (1,26 г, 15 ммоль), PPh₃ (1,83 г, 7 ммоль), води (10 мл) у 5 мл етилацетату перемішували впродовж 16 год. при 25 °С у атмосфері N₂. Суміш розводили водою (30 мл), екстрагували етилацетатом (40 мл x 2), об'єднані органічні шари промивали водою (40 мл) та сольовим розчином (40 мл), висушували над Na₂SO₄, концентрували. Залишок очищали на силікагелі (PE/EA=6:1) з одержанням цільової сполуки (1,1 г, 85 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: [M+H]⁺=256,0.

Етил-3-(5-бромпіридин-2-іл)пропаноат (B30.2): суміш B30.1 (1 г, 3,9 ммоль), CuCl (406 мг, 4,1 ммоль) у 20 мл MeOH охолоджували до 0 °С, додавали частинами NaBH₄ (1,18 г, 31,2 ммоль), суміш перемішували впродовж 5 год. при 0 °С у атмосфері N₂. Суміш фільтрували, концентрували досуха. Залишок очищали на силікагелі (PE/EA= від 0 до 20 %) з одержанням цільової сполуки (600 мг, 60 %) у формі безбарвного масла. LCMS: [M+H]⁺=260,0.

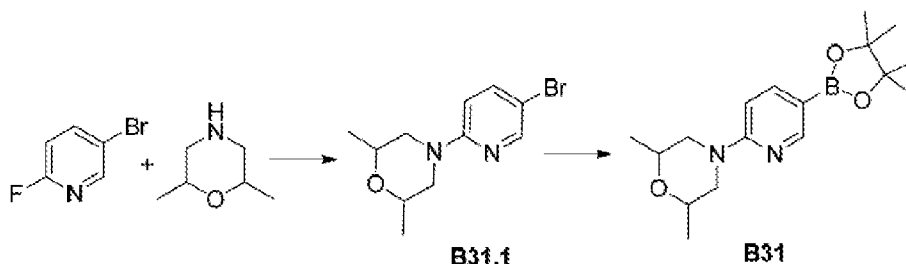
3-(5-Бромпіридин-2-іл)пропанова кислота (B30.4): суміш етилу B30.2 (600 мг, 2,32 ммоль), NaOH (928 мг, 23,2 ммоль) у змішаному розчині THF (14 мл), води (7 мл) та MeOH (7 мл) перемішували впродовж 2 год. при 40 °С. Суміш підкисляли до pH=2-3 з використанням 1н. HCl, потім концентрували. Залишок розводили водою (30 мл), екстрагували DCM/MeOH (10/1) (40 мл

х 4), висушували над Na_2SO_4 , концентрували з одержанням цільової сполуки (375 мг, 70 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=232,0$.

3-(5-Бромпіридин-2-іл)-N, N-диметилпропанамід (В30.4): суміш В30.4 (400 мг, 1,74 ммоль), диметиламін гідрохлориду (570 мг, 6,96 ммоль), НАТУ (992 мг, 2,61 ммоль), DIEA (1,79 г, 13,92 ммоль) та DCM (20 мл) перемішували впродовж 5 год. при 25°C у атмосфері N_2 . Суміш розводили водою (30 мл), екстрагували ЕА (30 мл х 3), об'єднані органічні фракції промивали водою (40 мл) та сольовим розчином (40 мл), висушували над Na_2SO_4 , концентрували. Залишок очищали препаративної ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (260 мг, 58 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=259,0$.

Проміжна сполука В30: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В18, шляхом заміни В18.1 на В30.4. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=305,4$ для пінаколового ефіру боронової кислоти; 223,1 для боронової кислоти.

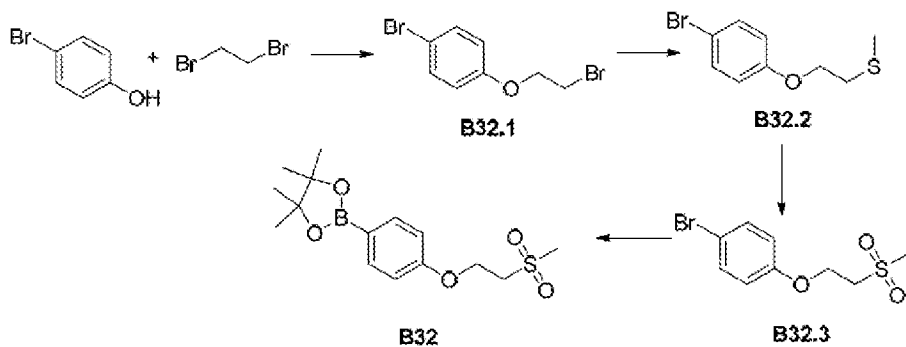
Проміжна сполука В31: 2,6-диметил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)морфолін



4-(5-Бромпіридин-2-іл)-2,6-диметилморфолін (В31.1): 5-бром-2-фторпіридин (3,0 г, 20 ммоль) додавали до розчину 2,6-диметилморфоліну (6,9 г, 60 ммоль) та K_2CO_3 (8,3 г, 60 ммоль) у 10 мл DMSO. Реакційну суміш нагрівали при 130°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 100 мл H_2O з наступною екстракцією EtOAc (2×100 мл). Органічні шари промивали послідовно сольовим розчином (100 мл), висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки (4,38 г, 81 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=273,0$.

Проміжна сполука В31: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В31.1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=319,0$.

Проміжна сполука В32: 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2-(метилсульфоніл)етокси)феніл)-1,3,2-діоксаборолан



1-Бром-4-(2-брометокси)бензол (В32.1): суміш 4-бромфенолу (4,3 г, 25 ммоль), 4-бромфенолу (12,7 г, 67,5 ммоль), NaOH (1,6 г, 40 ммоль) у H_2O (20 мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 11 год. Додавали DCM (50 мл). Органічну фазу відділяли та концентрували з одержанням цільової сполуки (4,2 г, 60 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

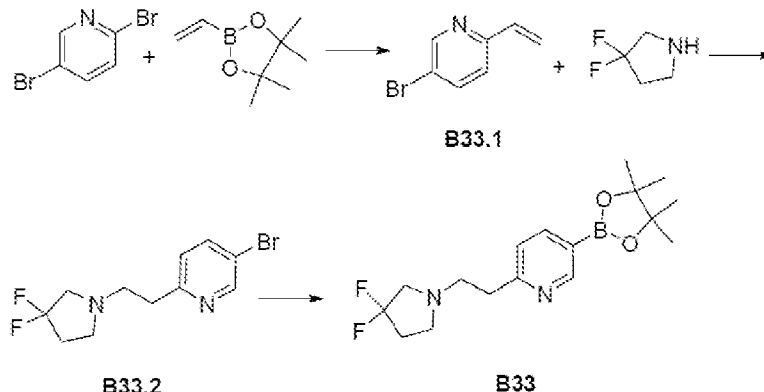
(2-(4-Бромфенокси)етил)(метил)сульфан (В32.2): суміш В32.1 (4,3 г, 25 ммоль), CH_3SNa (6,12 г, 45 ммоль) у DMF (50 мл) нагрівали при 90°C впродовж 18 год. Додавали DCM (50 мл) та воду (100 мл). Органічну фазу відділяли та концентрували з одержанням цільової сполуки (2,9 г, 80 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

1-Бром-4-(2-(метилсульфоніл)етокси)бензол (В32.4): суміш В32.2 (2,9 г, 12 ммоль), m-CPBA (7,28 г, 36 ммоль) у DCM (50 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Додавали DCM (50 мл) та воду (100 мл). Органічну фазу відділяли та концентрували. Залишок

очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю PE/EtOAc=1/1, з одержанням цільової сполуки (2,7 г, 80 %) у формі твердої речовини блідо-жовтого кольору. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука В32: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В32.4. LCMS: $[M+H]^+=327,2$.

Проміжна сполука В33: 2-(2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)етил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин

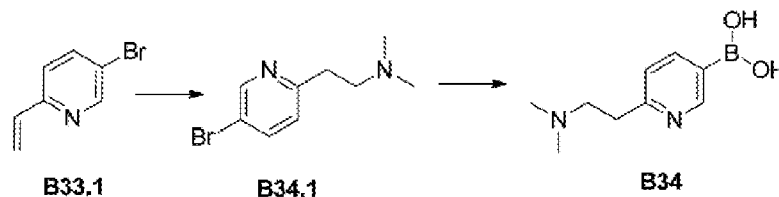


5-Бром-2-вінілпіридин (В33.1): $Pd(PPh_3)_4$ (500 мг, 0,4 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 2,5-дібромпіридину (5 г, 21 ммоль) та 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (3,6 г, 23 ммоль) у суміші 1,4-діоксану (40 мл) та насиченого розчину карбонату натрію (12 мл). Суміш перемішували при 100°C впродовж 16 год. у закритій пробірці у атмосфері азоту. Суміш розводили дихлорметаном (200 мл) та промивали водою (100 мл). Органічний шар відділяли, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (колонка силікагелю, дихлорметан у гептані від 20/80 до 80/20) з одержанням цільової сполуки (2,9 г, 77 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=186,0$.

5-Бром-2-(2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)етил)піридин (В33.2): В33.1 (500 мг, 2,72 ммоль) додавали до розчину 3,3-дифторпіролідину (930 мг, 8,16 ммоль) у оцтовій кислоті (3 мл), та суміш перемішували при 100°C впродовж 18 год. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, концентрували, та залишок потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан: етилацетат=10:1, хлороформ: метанол=10:1) з одержанням цільової сполуки (500 мг, 68 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=293,0$.

Проміжна сполука В33: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В33.2. LCMS: $[M+H]^+=257,2$ (MH^+ боронової кислоти).

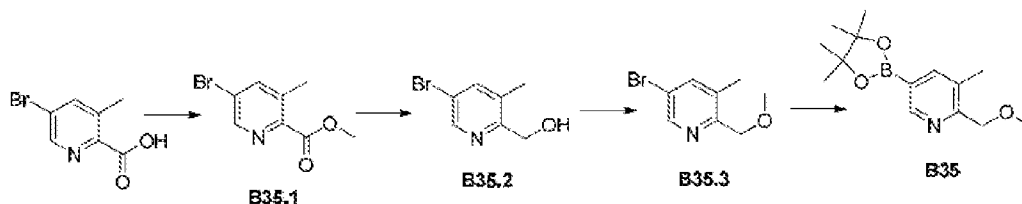
Проміжна сполука В34: (6-(2-(диметиламіно)етил)піридин-3-іл)боронова кислота



2-(5-Бромпіридин-2-іл)-N, N-диметиламіноетанамін (В34.1): розчин 2,0 М диметиламіну (27 мл, 54 ммоль) у THF додавали до розчину 5-бром-2-вінілпіридину (1,0 г, 5,4 ммоль) у оцтовій кислоті (7 мл). Суміш перемішували при 80°C впродовж ночі та при 90°C впродовж двох днів, потім гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію, екстрагували етилацетатом, висушували над безводним сульфатом натрію, концентрували, та залишок потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан: етилацетат=10: 1, хлороформ: метанол=10: 1), отримуючи цільову сполуку (900 мг, 60 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=231,1$.

Проміжна сполука В34: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В18, шляхом заміни В18.1 на В34.1. LCMS: $[M+H]^+=195,2$.

Проміжна сполука В35: 2-(метоксиметил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



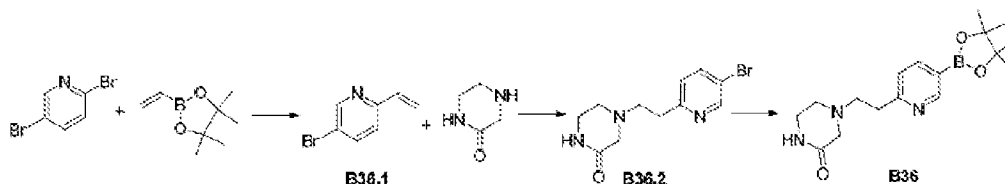
5 Метил-5-бром-3-метилпіколінат (В35.1): До розчину 5-бром-3-метилпіколінової кислоти (500 мг, 2,31 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали SOCl_2 (275 мг, 23,1 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 90°C впродовж 4 год. Розчинник видаляли з одержанням цільової сполуки (500 мг, 94 %) у формі твердої речовини брудно-білого кольору. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=232,0$.

10 (5-Бром-2-метилпіридин-2-іл)метанол (В35.2): До розчину В35.1 (500 мг, 2,17 ммоль) у MeOH (15 мл) додавали NaBH_4 (826 мг, 21,7 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 90°C впродовж 2 год. Розчинник видаляли. Залишок розчиняли у EtOAc (20 мл) та промивали водою (15 мл). Органічну фазу концентрували з одержанням цільової сполуки (300 мг, 68 %) у формі блідо-жовтого масла. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=204,2$.

15 5-Бром-2-(метоксиметил)-3-метилпіридин (В35.4): Метилйодид (254 мг, 1,79 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії В35.2 (300 мг, 1,49 ммоль) та NaH (89 мг, 2,23 ммоль) у THF (8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Додавали DCM (20 мл) та воду (15 мл). Органічну фазу відділяли та концентрували. Залишок очищали препаративною TLC (PE/EtOAc=2/1) з одержанням цільової сполуки (310 мг, 96 %) у формі твердої речовини. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=218,1$.

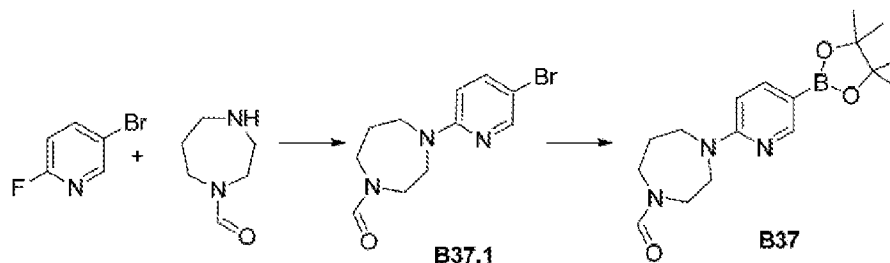
20 Проміжна сполука В35: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В1, шляхом заміни В1.4 на В35.4. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=264,0$.

25 Проміжна сполука В36: 4-(2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл)етил)піперазин-2-он



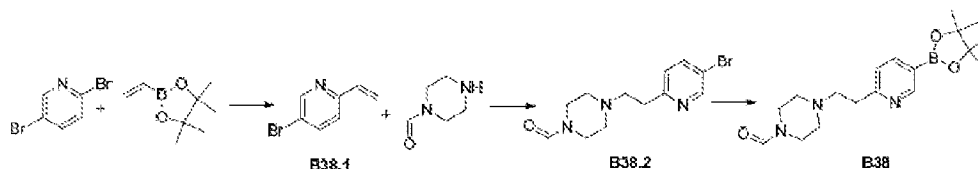
30 Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В33, шляхом заміни 3,3-дифторпіролідину піперазин-2-оном. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=332,0$.

Проміжна сполука В37: 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)-1,4-діазепан-1-карбальдегід



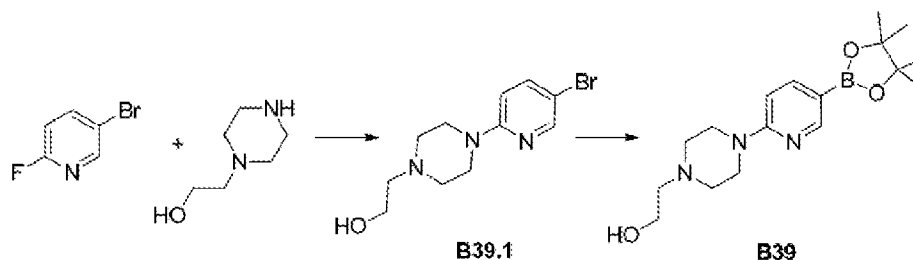
35 Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки В31, шляхом заміни 2,6-диметилморfolіну 1-форміл-1,4-діазепан-6-ілієм. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=332,4$.

Проміжна сполука В38: 4-(2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл)етил)піперазин-1-карбальдегід



Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B33, шляхом заміни 3,3-дифторпіролідину піперазин-1-карбальдегідом. LCMS: $[M+H]^+=346,4$.

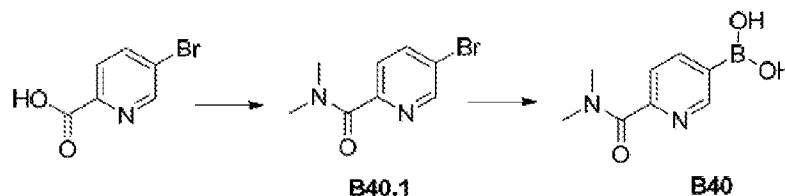
5 Проміжна сполука B39: 2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл)піперазин-1-іл)етанол



Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B31, шляхом заміни 2,6-диметилморфоліну 2-(піперазин-1-іл)етанол. LCMS: $[M+H]^+=334,2$.

10

Проміжна сполука B40: (6-(Диметилкарбамоїл)піридин-3-іл)боронова кислота



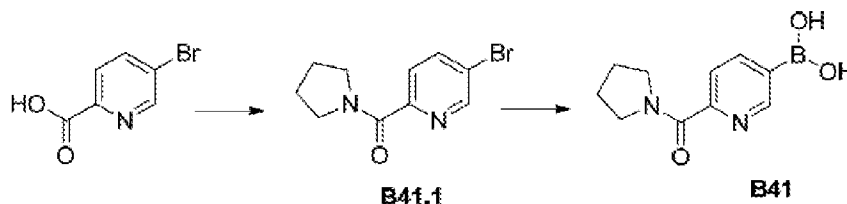
5-Бром-N, N-диметилпіколінамід (B40.1): До розчину 5-бромпіколінової кислоти (1,5 г, 7,42 ммоль) у DCM (15 мл) при 0°C додавали оксаліл-хлорид (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 1 години, концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили DCM (20 мл) та додавали послідовно DIPEA (1,5 г) та диметиламін (600 мг). Суміш перемішували впродовж 1 год., концентрували, залишок очищали флеш-хроматографією за допомогою PE/EA 5:1 з одержанням цільової сполуки (700 мг, 49 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=231,1$.

15

Проміжна сполука B40: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B18, шляхом заміни B18.1 на B40.1. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=195,4$.

20

Проміжна сполука B41: Піролідин-1-іл(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метанон



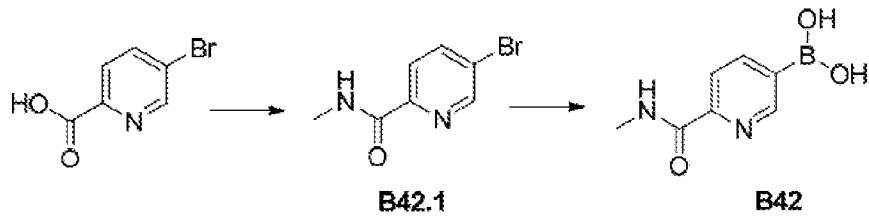
25

(5-Бромпіридин-2-іл)(піролідин-1-іл)метанон (B41.1): цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B40.1, шляхом заміни диметиламіну піролідинном.

Проміжна сполука B41: До розчину B41.1 (70 мг), біс(пінаколято)диборону (77 мг, 0,305 ммоль) та KOAc (59 мг, 0,604 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (20 мг). Реакційну суміш нагрівали при 110°C впродовж 2 годин у атмосфері N₂. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували, фільтрат використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=303,2$ (для боронової кислоти, LCMS: $[M+H]^+=221,2$.)

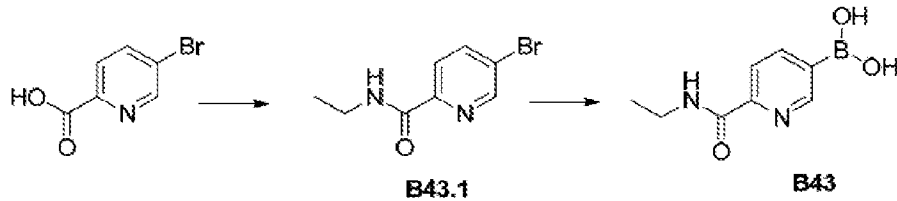
30

Проміжна сполука B42: N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінамід



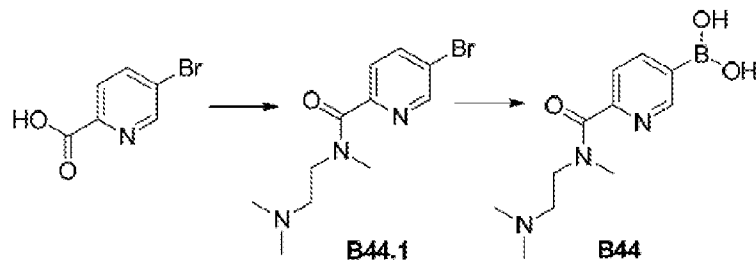
Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B41, шляхом заміни диметиламіну гексаметилентетраміном. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=181,1$.

5 Проміжна сполука B43: N-Етил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінамід



Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B41, шляхом заміни диметиламіну етанаміном. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

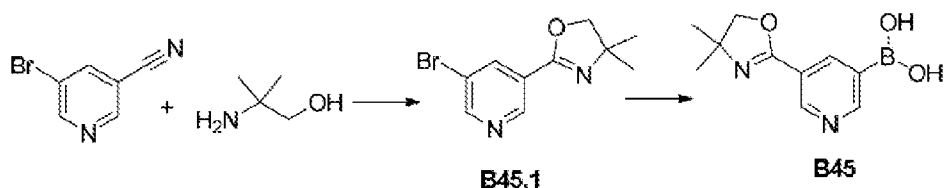
10 Проміжна сполука B44: N-(2-(Диметиламіно)етил)-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінамід



Цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B41, шляхом заміни диметиламіну N1,N1,N2-триметилетан-1,2-діаміном. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $[M+H]^+=252,2$.

15

Проміжна сполука B45: (5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин-3-іл)боронова кислота



20

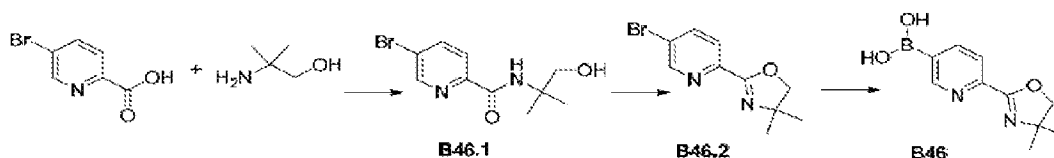
2-(5-Бромпіридин-3-іл)-4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол (B45.1): Хлорид цинку (73,7 мг, 0,55 ммоль) поміщали у круглодонну колбу на 100 мл, розплавляли три рази під високим тиском та давали охолотитися до температури середовища у атмосфері N_2 після чого додавали розчин 5-бромнікотинонітрилу (1 г, 5,5 ммоль) та 2-аміно-2-метилпропан-1-олу (513 мг, 5,8 ммоль) у сухому хлорбензолі (15 мл). Отриману суміш повторно розплавляли впродовж 48 год. у атмосфері N_2 . Леткі речовини видаляли у вакуумі та додавали воду (20 мл). Водний шар екстрагували DCM (3×10 мл), та об'єднаний органічний екстракт промивали водою, сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (PE/EA: від 100/1 до 3/1), отримуючи цільову сполуку (1 г, 71 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[M+H]^+=257,1$.

25

30

Проміжна сполука B45: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B18, шляхом заміни B18.1 на B45.1. LCMS: $[M+H]^+=221,2$.

Проміжна сполука B46: (6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин-3-іл)боронова кислота

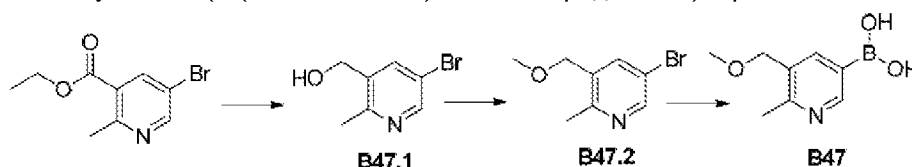


5-Бром-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)піколінамід (B46.1): Тіонілхлорид (10 мл, 150 ммоль) додавали до твердої 5-бромпіколінової кислоти (1,2 г, 6 ммоль) при температурі середовища у атмосфері N_2 . Отриману суміш нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2 год., та леткі речовини видаляли у вакуумі. Сирий хлорангідрид кислоти розчиняли у сухому DCM (20 мл), та розчин повільно додавали при $0^\circ C$ до розчину 2-аміно-2-метилпропан-1-олу (1,6 г, 18 ммоль) у DCM (5 мл). Після перемішування впродовж 48 год. при температурі середовища розчинники видаляли у вакуумі, та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (PE/EA= від 100/1 до 5/1), отримуючи цільову сполуку (1,5 г, 93 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[M+H]^+=273,1$.

2-(5-Бромпіридин-2-іл)-4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол (B46.2): розчин B46.1 (1 г, 3,7 ммоль) у тіонілхлориді (967 ммоль, 5 мл) перемішували 12 год. при температурі середовища. Розчинник видаляли у вакуумі та додавали сухий DCM (20 мл). Відділений органічний шар промивали 2н. водним розчином NaOH (2x25 мл), висушували над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (PE/EA= від 100/1 до 1/1) з одержанням цільової сполуки (850 мг, 91 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[M+H]^+=257,0$.

Проміжна сполука B46: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B18, шляхом заміни B18.1 на B46.2). LCMS: $[M+H]^+=221,1$.

Проміжна сполука B47: (5-(Метоксиметил)-6-метилпіридин-3-іл)боронова кислота

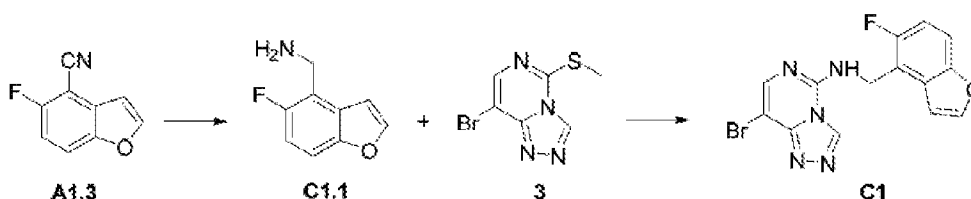


(5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)метанол (B47.1): До розчину етил-5-бром-2-метилнікотинату (1,0 г, 4,1 ммоль) у MeOH (15 мл) додавали боргідрид натрію (500 мг, 12,5 ммоль) частинами при $0^\circ C$. Через 1 год. реакцію зупиняли додаванням води (10 мл). Реакційну суміш потім екстрагували DCM (3x10 мл). Екстракти об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE/EA= від 100/1 до 5/1) з одержанням цільової сполуки (650 мг, 79 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[M+H]^+=201,9$.

5-Бром-3-(метоксиметил)-2-метилпіридин (B47.2): До суміші B47.1 (200 мг, 1,0 ммоль) у THF (10 мл) повільно при $0^\circ C$ додавали NaH (60 мас. %, 48 мг, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при $0^\circ C$ впродовж 30 хвилин, потім додавали краплями CH_3I (213 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при $0^\circ C$ впродовж ще 2 год., гасили водою (5 мл), екстрагували EA (10 мл x 3), об'єднані екстракти промивали сольовим розчином (10 мл x 3), висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали препаративною TLC (силікагель, УФ254, PE/EA=5/1) з одержанням цільової сполуки (100 мг, 70 %) у формі прозорого масла. LCMS: $[M+H]^+=217,9$.

Проміжна сполука B47: цільова сполука була отримана за способом, подібним використаному для одержання Проміжної сполуки B18, шляхом заміни B18.1 на B47.2). LCMS: $[M+H]^+=182,2$.

Проміжна сполука C1: 8-бром-N-(5-фторбензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін

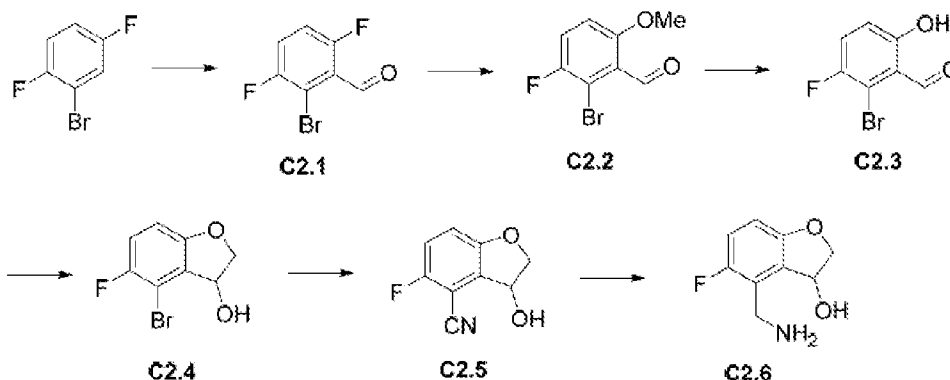


(5-Фторбензофуран-4-іл)гексаметилентетрамін (C1.1): До розчину 5-фтор-бензофуран-4-карбонітрилу (A1.4) (1 г, 6,2 ммоль) у MeOH (15 мл) та NH_4OH (2 мл) додавали Ni Ренея (500 мг) у атмосфері N_2 . Отриману суспензію дегазували під вакуумом та заповнювали H_2 через балон.

Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі під балоном H_2 впродовж ночі, фільтрували через шар Целіта. Фільтрат концентрували, очищали флеш-хроматографією (DCM-DCM/MeOH=10/1) з одержанням цільової сполуки (900 мг, 88 %) у формі жовтого масла. LCMS: $[M+H]^+=166$.

- 5 8-Бром-N-(5-фторбензофуран-4-іл)метил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін (C1): суміш (5-фторбензофуран-4-іл)гексаметилентетраміну (C1.1) (203 мг, 1,23 ммоль) та 8-бром-5-(метилтіо)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідину (3) (200 мг, 0,82 ммоль) перемішували при 40°C впродовж 12 год. Після завершення реакції додавали EA (15 мл). Тверду речовину відфільтровували та промивали EA (3 мл x 3). Тверду речовину збирали з одержанням цільової
- 10 сполуки у формі твердої речовини білого кольору (50 мг, 17 %). LCMS: $[M+H]^+=362$.

Проміжна сполука C2: (4-((8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-ф]піримідин-5-іламіно)метил)-5-фтор-2,3-дигідробензофуран-3-ол



- 2-Бром-3,6-дифторбензальдегід (C2.1): До розчину 2-бром-1,4-дифторбензолу (16 г, 83 ммоль) у 200 мл THF у атмосфері N_2 при -78°C додавали краплями LDA (54 мл, 108 ммоль). Після перемішування при -78°C впродовж 45 хвилин додавали DMF (18,2 г, 249 ммоль). Суміш перемішували впродовж ще 2 год. при -78 °C. Реакційну суміш нагрівали до 0°C та додавали 200 мл насич. NH_4Cl . Отриману суміш екстрагували EtOAc (200 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (400 мл x 1), висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc/PE=1/30) з одержанням цільової сполуки (11 г, 60 %) у формі твердої речовини жовтого кольору. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,57-7,44 (m, 2H), 10,20 (дд, 1H).
- 20

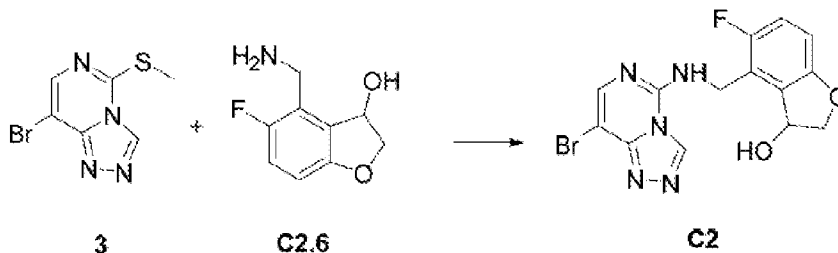
- 2-Бром-3-фтор-6-метоксибензальдегід (C2.2): До розчину 2-бром-3,6-дифторбензальдегіду (C2.1) (8,4 г, 38,0 ммоль) у сухому THF (40 мл) та MeOH (80 мл) додавали розчин MeONa (2,26 г, 41,8 ммоль) у MeOH (40 мл) при 60°C за період 30 хвилин, та отриману суміш перемішували при 60°C впродовж 16 год. Розчинник видаляли та додавали воду (100 мл), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією та потім розтирали з PE/EA 10:1 для одержання цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (7,04 г, 80 %). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 3,92 (с, 3H), 6,94 (дд, 1H), 7,41-7,24 (m, 1H), 10,48 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+=233,1$.
- 30

- 2-Бром-3-фтор-6-гідроксибензальдегід (C2.4): До розчину 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегіду (C2.2) (5 г, 21,4 ммоль) у 100 мл DCM у атмосфері N_2 при -78°C додавали краплями BBr_3 (26 мл, 26 ммоль, 1,0 ммоль/л у DCM). Розчин перемішували при -78°C впродовж 30 хвилин та при кімнатній температурі впродовж ночі. 100 мл насич. NH_4Cl додавали при 0°C та перемішували впродовж 20 хвилин. Отриману суміш екстрагували DCM (150 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (400 мл), висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали колонковою хроматографією (градієнтне елюювання з 0-50 % EA у PE) з одержанням цільової сполуки (4 г, 85 %) у формі твердої речовини жовтого кольору: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 6,94 (дд, 1H), 7,29 (дт, 1H), 10,43 (с, 1H), 11,78 (с, 1H).
- 35

- 5-фтор-3-гідрокси-2,3-дигідробензофуран-4-карбонітрил (C2.5): розчин 2-бром-3-фтор-6-гідроксибензальдегіду (C2.4) (2,7 г, 11,6 ммоль), $Zn(CN)_2$ (2 г, 17,4 ммоль) та $Pd(PPh_3)_4$ (1,4 г, 1,2 ммоль) у 50 мл DMF перемішували у атмосфері N_2 при 120°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 150 мл води. Суміш екстрагували EtOAc (200 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали 200 мл сольового розчину, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали колонковою хроматографією (градієнтне елюювання: 0-50 % EA у PE) з одержанням цільової
- 45

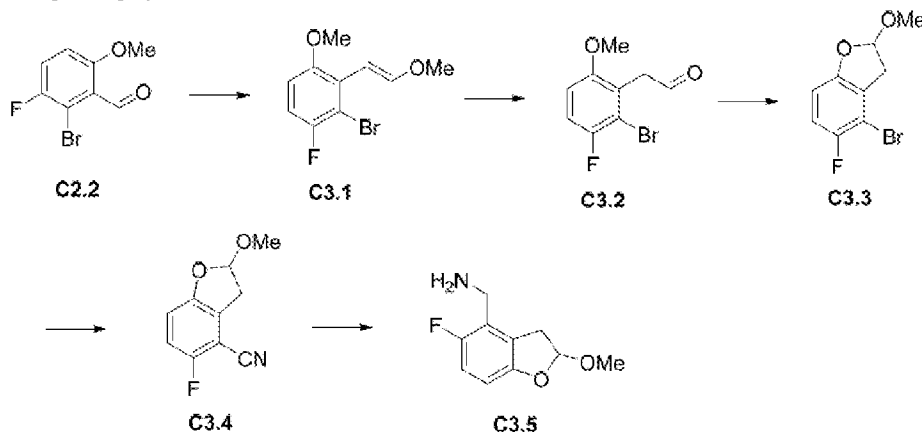
сполуки (1 г, 60 %) у формі твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,91 (д, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,69 (дд, 1H), 5,63 (с, 1H), 7,17-7,01 (м, 2H).

4-(Амінометил)-5-фтор-2,3-дигідробензофуран-3-ол (C2.6): До розчину 5-фтор-3-гідрокси-2,3-дигідробензофуран-4-карбонітрилу (C2.5) (1 г, 5,6 моль) у 20 мл THF додавали краплями NH_3 -THF (22,4 мл, 22,4 ммоль). Розчин перемішували при 60°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та акуратно додавали MeOH. Отриману суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Процес повторювали три рази. Сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (600 мг, 60 %) у формі твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,71 (д, 1H), 3,89 (д, 1H), 4,28 (дд, 1H), 4,52 (дд, 1H), 5,47 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 7,00 (дд, 1H).



4-(((8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-іл)аміно)метил)-5-фтор-2,3-дигідробензофуран-3-ол (C2): До розчину 4-(амінометил)-5-фтор-2,3-дигідробензофуран-3-олу (3) (400 мг, 1,6 ммоль) у 2 мл дихлорметану додавали 4-(амінометил)-5-фтор-2,3-дигідробензофуран-3-ол (C2.6) (586 мг, 3,2 ммоль), та отриману суспензію перемішували при 100°C впродовж 3 год. Суміш очищали колонковою хроматографією (елюючи 10 % MeOH у DCM) з одержанням цільової сполуки (105 мг, 17 %) у формі твердої речовини білого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382,0$.

Проміжна сполука C3: 8-бром-N-(5-фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



2-Бром-1-фтор-4-метокси-3-(2-метоксивініл)бензол (C3.1): До суспензії (метоксиметил)-трифенілфосфонію (57,41 г, 0,167 моль) у сухому THF (250 мл) додавали LHMDS (1 M у THF, 178,5 мл, 178,5 ммоль) при 0°C за 30 хвилин. Отриману суміш перемішували при 0°C впродовж 45 хвилин з наступним додаванням розчину 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегіду (C2.2) (26,0 г, 0,11 моль) у сухому THF (100 мл) за 30 хвилин. Отриману суміш перемішували при 25°C впродовж 2,5 год. та гасили NH_4Cl (200 мл) та екстрагували Et_2O (150 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (150 мл x 1), висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент: EtOAc у PE: 3 %) з одержанням цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (25,68 г, 88,2 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,53 (д, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,77 (дд, 1H), 5,99 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).

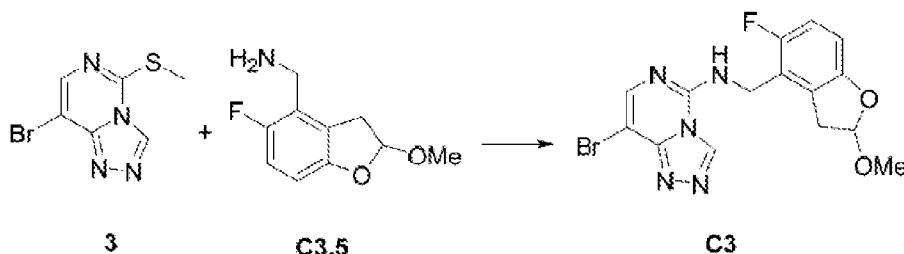
2-(2-Бром-3-фтор-6-метоксифеніл)ацетальдегід (C3.2): До розчину 2-бром-1-фтор-4-метокси-3-(2-метоксивініл)бензолу (C3.1) (25,68 г, 98,4 ммоль) у THF (200 мл) додавали 3n. HCl (100 мл, 300 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 60°C впродовж 10 год., охолоджували до кімнатної температури та екстрагували DCM (130 мл x 3). Об'єднаний органічний шар промивали розчином NaHCO_3 (150 мл x 1), сольовим розчином (150 мл x 1), висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюючи EtOAc у PE: 2 % ~ 4 %). Сирий продукт розтирали з PE/ EtOAc (10:1, 30 мл) впродовж 1 год. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали PE

та висушували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у формі твердої речовини білого кольору (13,5 г, 55,5 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,80 (с, 3H), 3,96 (д, 2H), 6,82 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 9,67 (т, 1H).

4-Бром-5-фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофуран (C3.4): До розчину 2-(2-бром-3-фтор-6-метоксифеніл)ацетальдегіду (C3.2) (11,5 г, 46,56 ммоль) у DCM (100 мл) при -78°C додавали BBr₃ (1M у DCM, 140 мл, 140 ммоль) краплями за 30 хвилин. Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 4 год. Суміш охолоджували до 0 °C, акуратно гасили MeOH (30 мл) та перемішували при 0°C впродовж 2 год. Отриману суміш екстрагували DCM (100 мл x 3), та об'єднаний органічний шар промивали насич. NaHCO₃ (150 мл x 1), сольовим розчином (150 мл x 1), висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюючи EtOAc у 1,0 % PE ~ 4,0 %) з одержанням цільової сполуки у формі твердої речовини білого кольору (8,6 г, 75 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,06 (дд, 1H), 3,43 (дд, 1H), 3,52 (с, 3H), 5,67 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,90 (т, 1H).

5-Фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофуран-4-карбонітрил (C3.4): суміш 4-бром-5-фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофурану (C3.4) (4,0 г, 16,19 ммоль), Zn(CN)₂ (3,8 г, 32,39 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (936 мг, 0,81 ммоль) у DMF (35 мл) нагрівали при 120°C впродовж 16 год. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (50 мл x 4). Об'єднані органічні шари промивали LiCl (5 %-й водний розчин 30 мл x 2), сольовим розчином (15 мл x 1), висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюючи EtOAc у 2 % PE ~ 4 %) з одержанням цільової сполуки у формі твердої речовини білого кольору (2,0 г, 64 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,21 (дд, 1H), 3,48 (дд, 1H), 3,53 (с, 3H), 5,73 (дд, 1H), 7,04-6,92 (m, 2H).

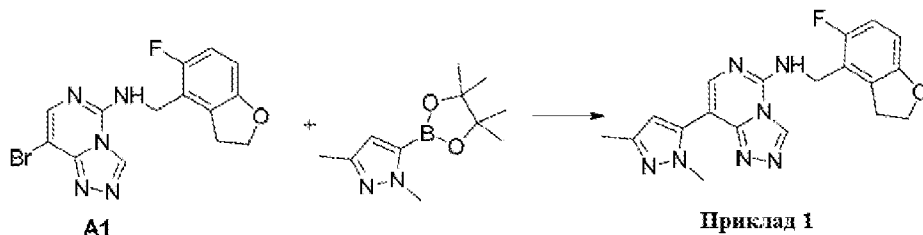
(5-Фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофуран-4-іл)гексаметилентетрамін (C3.5): суміш 5-фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофуран-4-карбонітрилу (C3.4) (2,0 г, 8,1 ммоль), Ni Ренея (0,2 г) у 7n. NH₃ у MeOH (60 мл) та MeOH (30 мл) очищали H₂ та перемішували при кімнатній температурі у атмосфері H₂ впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через Целіт та промивали MeOH (100 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі, та залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюючи EtOAc у 10 % PE ~ 40 %; потім 1n. NH₃ у MeOH/DCM 10 % ~ 15 %) з одержанням цільової сполуки у формі жовтого масла (1,85 г, 90 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,07 (д, 1H), 3,46 (дд, 1H), 3,55-3,48 (m, 3H), 3,81 (д, 2H), 5,65 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,84 (т, 1H). LCMS: [M+H]⁺ = 198,2.



8-Бром-N-(5-фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін (C3): суміш (5-фтор-2-метокси-2,3-дигідробензофуран-4-іл)гексаметилентетраміну (C3.5) (500 мг, 2,54 ммоль), 8-бром-5-(метилтіо)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідину (3) (320 мг, 1,30 ммоль) у DCM (2 мл) нагрівали при 50°C у відкритій посудині впродовж ночі. Реакційну суміш очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюючи EtOAc у 10 % PE ~ 50 %; потім MeOH у 1 % DCM ~ 3,5 %) з одержанням цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (230 мг, 46 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,20 (д, 1H), 3,44 (дд, 1H), 3,48 (с, 3H), 4,79-4,69 (m, 2H), 5,63 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,79 (т, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,79 (с, 1H), 9,10 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺ = 394,0.

Приклад 1

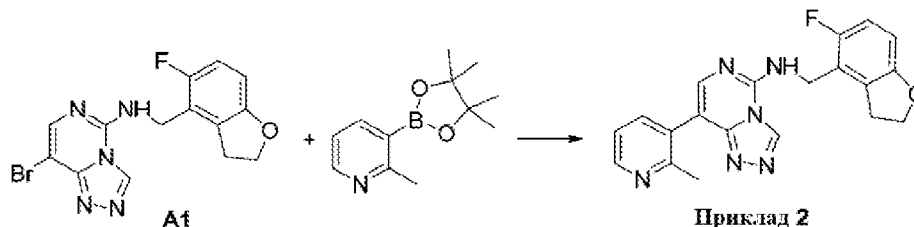
8-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



До розчину A1 (70 мг, 0,19 ммоль) у діоксані (3 мл) та H₂O (1 мл) додавали 1,3-диметил-1H-піразол-5-ілборонову кислоту (43,2 мг, 0,41 ммоль), NaHCO₃ (49 мг, 0,58 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (14,1 мг, 0,019 ммоль). Суміш нагрівали при 95 °C та перемішували впродовж 40 хвилин, потім концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (11 мг, 15 %) у формі твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (с, 3H), 3,18 (т, 2H), 3,73 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,29 (с, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,95 (дд, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,84 (с ушир., 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=380,2.

Приклад 2

Метил-N-(5-Фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-(8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



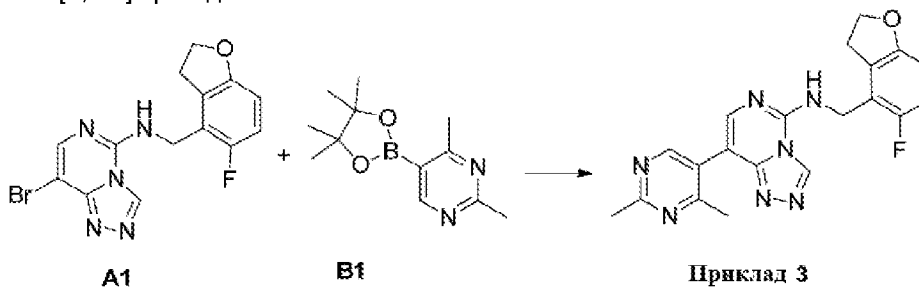
До суміші A1 (40 мг, 0,110 ммоль) у 1,4-діоксані (3 мл), MeCN (0,30 мл) та воді (0,30 мл) додавали (2-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (30,1 мг, 0,220 ммоль), карбонат калію (45,5 мг, 0,330 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (12,69 мг, 10,98 мкмоль). Отриману суміш перемішували у атмосфері N₂ при 110 °C впродовж 3 год., охолоджували до кімнатної температури та упарювали під вакуумом. Залишок очищали флеш-хроматографією (DCM:MeOH=10:1) з одержанням Прикладу 2 у формі твердої речовини білого кольору (20 мг, 46,0 %).

Також Приклад 2 був отриманий наступним чином. До суспензії A1 (25,5 г, 70 ммоль), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (30,6 г, 140 ммоль) та NaHCO₃ (35,3 г, 420 ммоль) у розчині суміші 1,4-діоксану (300 мл) та H₂O (100 мл) додавали PdCl₂(dppf) (5,94 г, 612 ммоль). Суміш дегазували N₂, нагрівали при 110 °C впродовж 1 год. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією (EtOAc:MeOH=20:1) з одержанням 14 г бажаного продукту. 200 мл ацетону додавали до продукту, та отриману суспензію нагрівали при 50 °C впродовж 2 год. Білу тверду речовину збирали фільтрацією та висушували під вакуумом з одержанням Прикладу 2 (13,6 г, 52 %) ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,72 (т, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=376,9.

До суспензії Прикладу 2 (6,0 г, 15,94 ммоль) у 100 мл IPA, 0,5 н. розчин HCl у IPA (33,0 мл, 16,50 ммоль) додавали краплями при кімнатній температурі. Суспензію перемішували при 50 °C впродовж 12 год., потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували впродовж 5 год. Отриману тверду речовину збирали фільтрацією та висушували при 40 °C під вакуумом впродовж 2 днів з одержанням гідрохлоридної солі Прикладу 2 у формі твердої речовини білого кольору (6,5 г, 98 %) ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 2,65 (с, 3H), 3,45 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,74 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,85-7,94 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,80 (дд, 1H), 9,07 (т, 1H), 9,58 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=376,9.

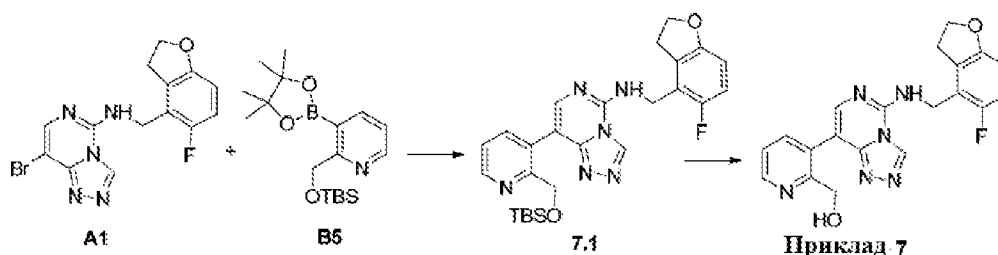
Приклад 3

8-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



Цільова сполука була отримана за допомогою процедури, подібної такій з Прикладу 1, шляхом заміни 1,3-диметил-1H-піразол-5-ілборонової кислоти на B1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,49 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,83 (с ушир., 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=392,1.

Приклад 4

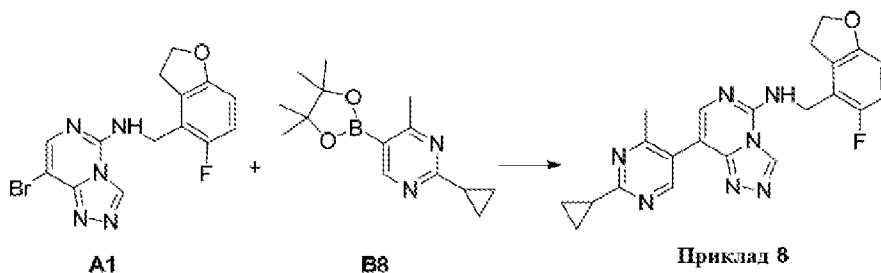


8-(2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)піридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідро-бензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін (7,1): Цільова сполука була отримана за допомогою процедури, подібної такій з Прикладу 1, шляхом заміни 1,3-диметил-1Н-піразол-5-ілборонової кислоти на В5. LCMS: $[M+H]^+=507,1$.

Приклад 7: До суміші 7,1 (30 мг, 0,08 ммоль) у THF (3 мл) додавали TBAF (0,6 мл, 0,6 ммоль) та перемішували впродовж 4 год. Суміш концентрували та очищали препаративної ВЕРХ з одержанням цільової сполуки (20 мг, 87 %) у формі твердої речовини білого кольору. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,44 (т, 2H), 4,51 (д, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 5,11 (т, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,74 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,89 (дд, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,74 (с ушир., 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+=393,1$.

Приклад 8

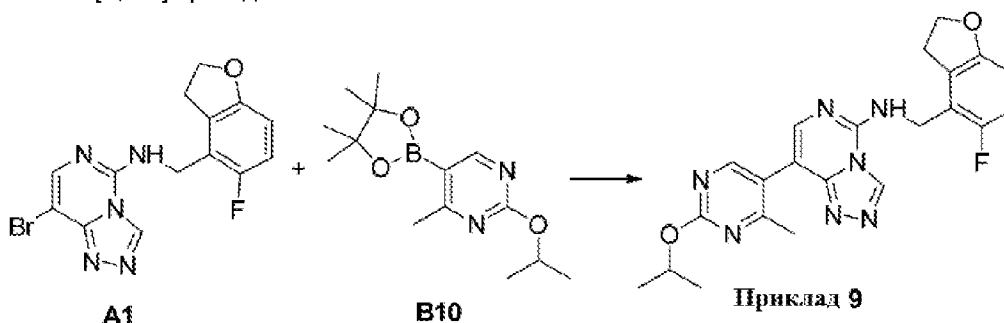
8-(2-циклопропіл-4-метилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



Цільова сполука була отримана за допомогою процедури, подібної такій з Прикладу 1, шляхом заміни 1,3-диметил-1Н-піразол-5-ілборонової кислоти на В8. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,04-1,08 (м, 4H), 2,21-2,24 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,80 (с ушир., 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+=418,1$.

Приклад 9

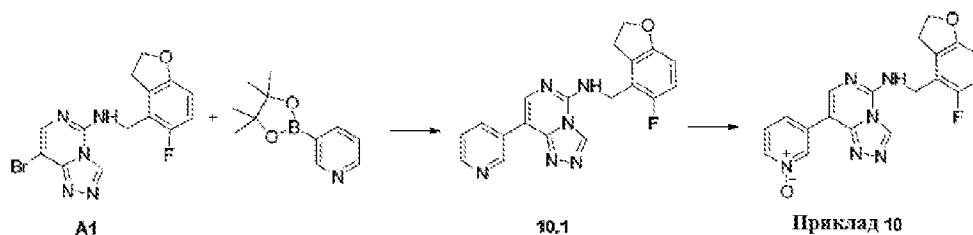
Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(2-ізопропокси-4-метил-піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



Цільова сполука була отримана за допомогою процедури, подібної такій з Прикладу 1, шляхом заміни 1,3-диметил-1Н-піразол-5-ілборонової кислоти на В10. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,45 (д, 6H), 2,44 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 5,28 (т, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,76 (с ушир., 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+=436,1$.

Приклад 10

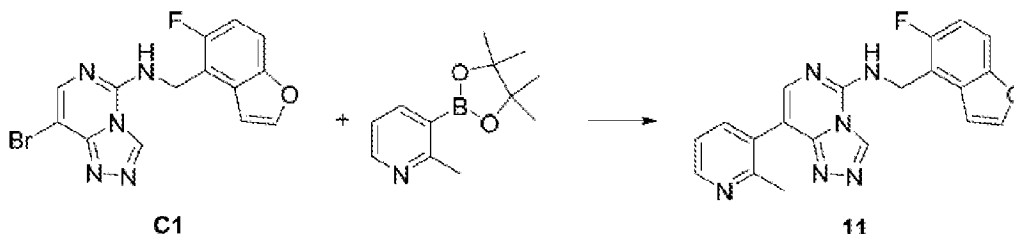
3-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин 1-оксид



Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін (10.1): Цільова сполука була отримана за допомогою процедури, подібної
 5 такої з Прикладу 1, шляхом заміни 1,3-диметил-1Н-піразол-5-ілборонової кислоти 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридином. Приклад 10: До суміші 10.1 (110 мг, 0,4 ммоль)
 у CHCl_3 (5 мл) додавали mCPBA (163 мг, 0,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж
 10 16 год. при кімнатній температурі. Суміш концентрували та очищали препаративною ВЕРХ з
 одержанням цільової сполуки (7 мг, 6 %) у формі твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (500
 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,40 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,95 (дд, 1H), 7,51 (дд,
 1H), 8,12 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,98 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS:
 [M+H] $^+$ =379,2.

Приклад 207

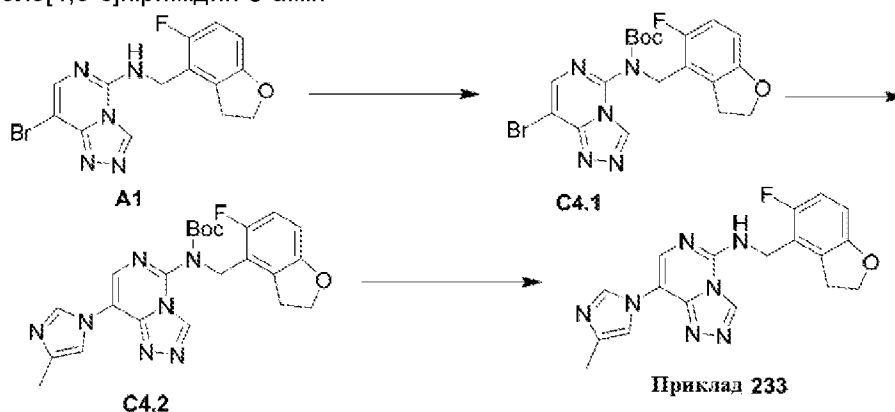
Метил-N-(5-Фторбензофуран-4-іл)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



До розчину 8-бром-N-(5-фторбензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
 (C1) (50 мг, 0,14 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 діоксаборолан-2-іл)піридин (45 мг, 0,21 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23 мг, 0,028 ммоль), NaHCO_3 (35 мг,
 0,42 ммоль) та воду (1 мл). Реакційну суміш очищали N_2 3 рази, потім перемішували при 90°C
 20 впродовж 1 год. Суміш фільтрували, тверду речовину промивали DMSO (2 мл). Фільтрат
 концентрували та очищали препаративною ВЕРХ (NH_4HCO_3) з одержанням цільової сполуки (13
 мг, 48 %) у формі твердої речовини білого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,40 (с,
 3H), 5,01 (с, 2H), 7,21-7,25 (т, 2H), 7,41 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 8,08 (д,
 1H), 8,50 (т, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] $^+$ =375,1.

Приклад 233

Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін



трет-бутил-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил(8-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-
 30 [1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-іл)карбамат (C4.2): суспензію $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 мг, 0,02 ммоль) та
 $\text{Me}_4\text{-t-BuXPhos}$ (19,2 мг, 0,04 ммоль) у 1,0 мл безводного діоксану нагрівали при 100°C впродовж
 10 хвилин у атмосфері N_2 . Отриману суміш переносили у активну суспензію C4.1 (90 мг, 0,2
 ммоль), 4-метил-1Н-імідазол (72 мг, 0,88 ммоль) та K_3PO_4 (110 мг, 0,52 ммоль) у 2,0 мл

безводного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 120°C впродовж ночі, потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, твердий залишок декілька разів промивали EtOAc. Фільтрат та змиви EtOAc об'єднували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт С4.2, який використовували на наступній стадії без очищення.

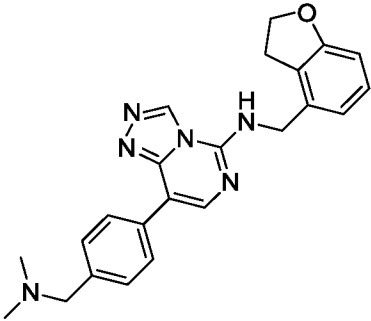
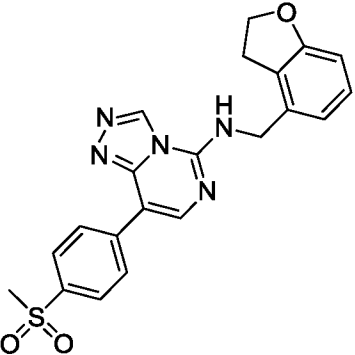
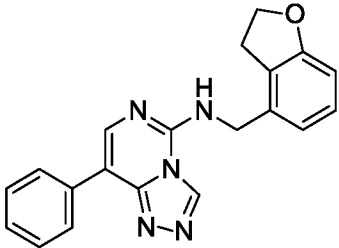
5 LCMS: $[M+H]^+ = 466,2$.

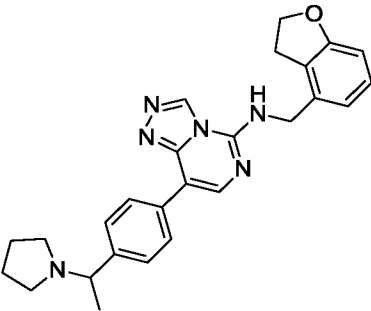
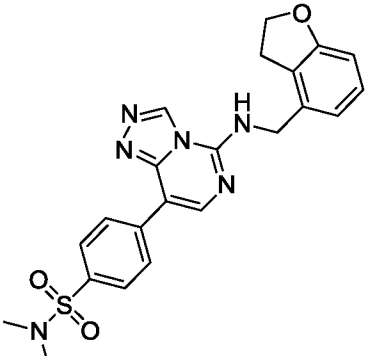
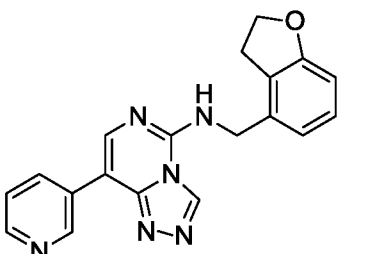
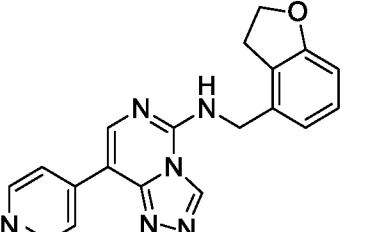
Метил-N-(5-Фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-

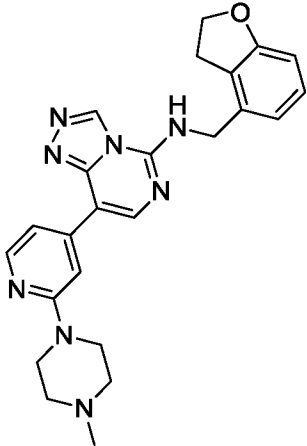
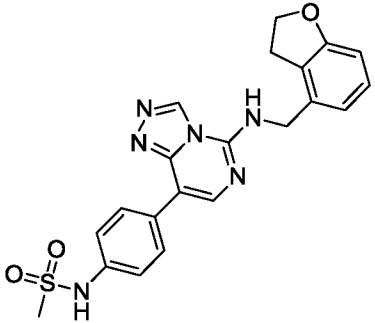
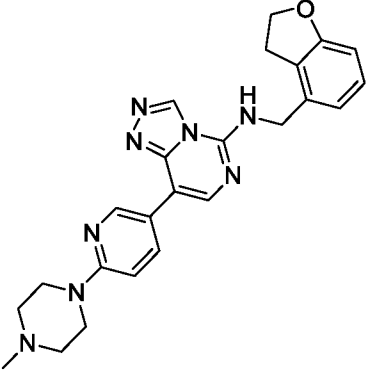
[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін (233): розчин С4.2 (93 мг, 0,2 ммоль) у 6 мл 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу нагрівали у мікрохвильовому реакторі Biotage при 100°C впродовж 1 год. Розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи жовте масло, та очищали препаративною ВЕРХ з одержанням названої сполуки у формі твердої речовини білого кольору (19 % вихід 8 мг). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ ppm 2,19 (с, 3H), 4,41 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,93-6,98 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 366,1$.

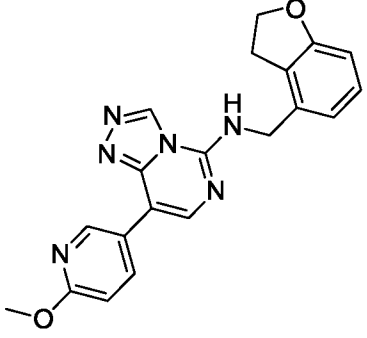
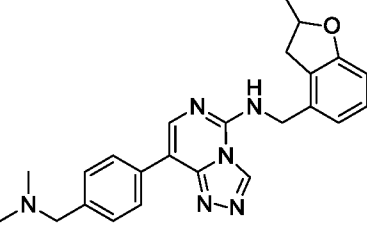
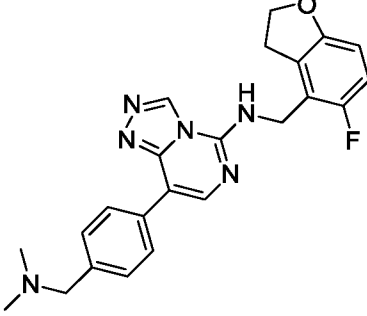
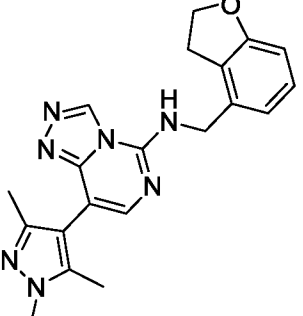
15 Наступні сполуки, ідентифіковані у Таблиці 2, були отримані з використанням загальних процедур, а також процедур з прикладів, описаних вище, з підходящими вихідними матеріалами та реагентами.

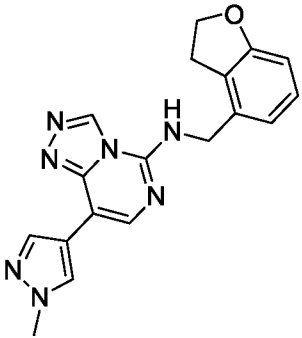
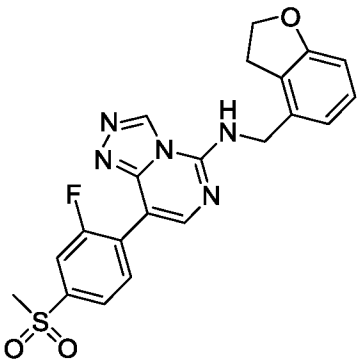
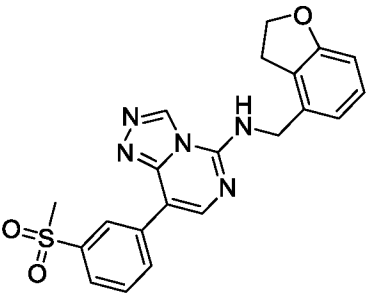
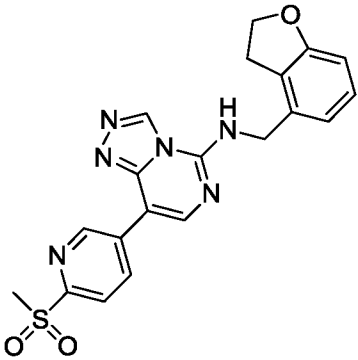
Таблиця 2

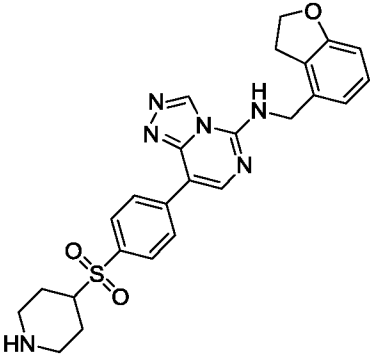
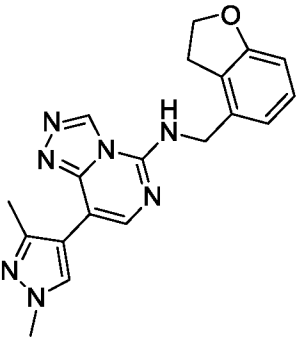
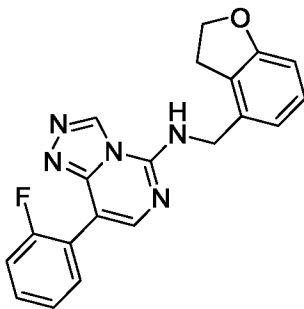
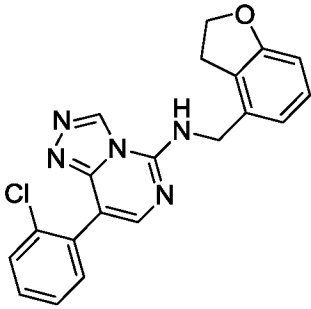
Пр. №	Структура	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) або інакше показані/дані LCMS
11		δ ppm 2,18 (с, 6H), 3,25 (т, 2H), 3,43 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,48 (д, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,05 (д, 2H), 8,80 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 401,2$
12		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 3,12-3,13 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,47-3,48 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 8,05 (д, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,27 (д, 2H), 9,42 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 421,8$
13		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 3,13-3,14 (м, 1H), 3,47-3,48 (м, 1H), 4,58 (т, 2H), 4,79 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,50-7,51 (м, 2H), 7,89-7,91 (м, 3H), 9,42 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 343,9$

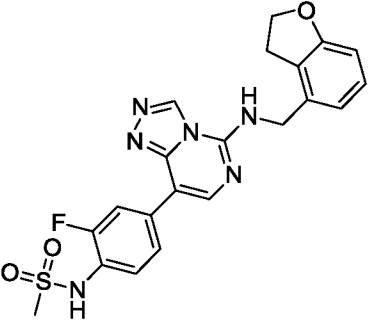
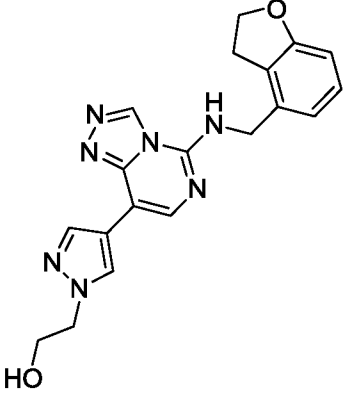
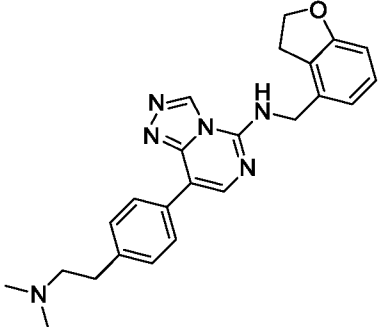
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
14		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 1,57-1,58 (m, 3H), 1,90-1,92 (m, 4H), 2,73-2,74 (m, 2H), 2,94-2,95 (m, 2H), 3,26-3,27 (m, 2H), 3,74-3,75 (m, 1H), 4,56 (т, 2H), 4,78 (с, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,93-7,95 (m, 3H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =440,9
15		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,74 (с, 6H), 2,42 (т, 2H), 4,82 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,89 (д, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,24 (д, 2H), 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =450,8
16		δ ppm 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,50 (дд, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,51 (т, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =345,1
17		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,48-3,50 (m, 2H), 4,58 (т, 2H), 4,83 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 8,14-8,15 (m, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,59-8,61 (m, 2H), 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =344,9

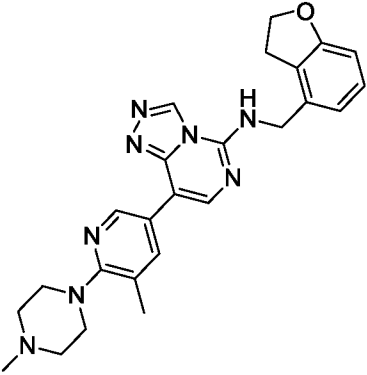
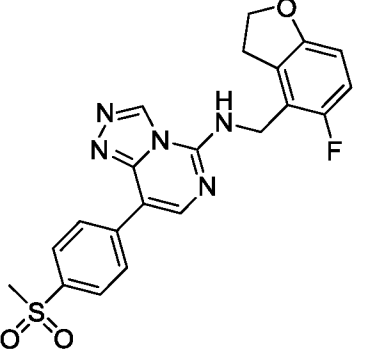
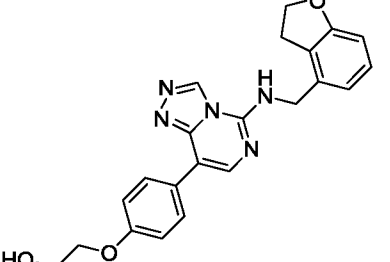
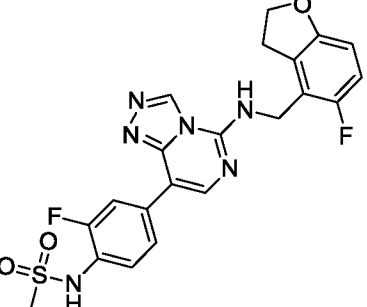
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
18		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,48 (с, 3H), 2,63-2,64 (m, 4H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,64-3,65 (m, 4H), 4,57 (т, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 9,43 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =442,9
19		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,01 (с, 3H), 3,47-3,48 (m, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,79 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,91-7,92 (m, 3H), 9,41 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =436,8
20		δ ppm 2,22 (с, 3H), 2,41 (с, 4H), 3,23 (т, 2H), 3,54 (с, 4H), 4,54 (т, 2H), 4,69 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =442,9

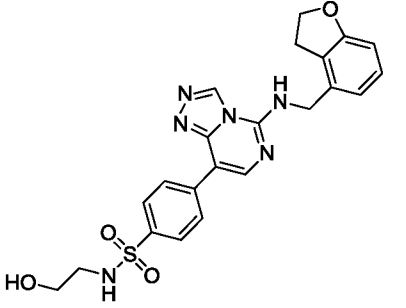
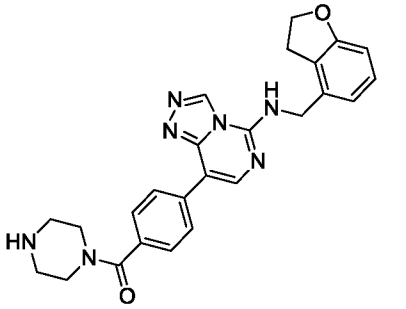
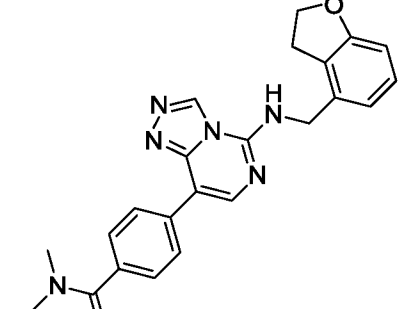
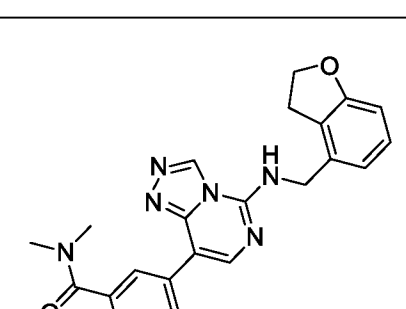
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
21		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,97 (с, 3H), 4,55-4,60 (m, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,09 (т, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 8,69 (д, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =374,9
22		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 1,21-1,28 (m, 3H), 2,40 (с, 6H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,41-3,42 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,08 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 6,63 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,89-7,91 (m, 3H), 9,41 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =414,9
23		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,43 (с, 6H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,72-3,73 (m, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,85 (с, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,95-7,99 (m, 3H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =419,1
24		δ ppm 2,06 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,72 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,68 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =376,2

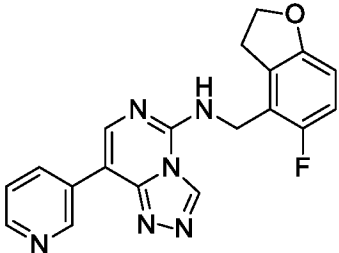
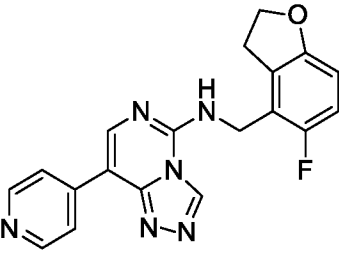
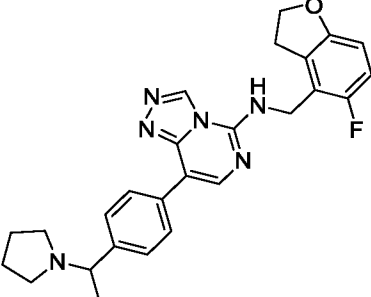
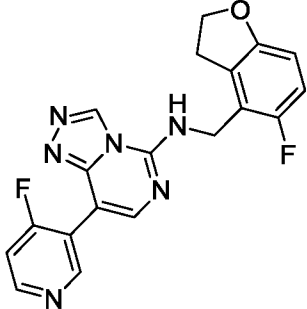
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
25		<p>δ ppm 3,23 (т, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,54 (т, 2H), 4,67 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=348,1</p>
26		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,22 (с, 3H), 3,28-3,29 (m, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,83 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=440,1</p>
27		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,24 (с, 3H), 3,45-3,46 (m, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,83 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,77 (т, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=422,1</p>
28		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,27-3,29 (m, 5H), 4,59 (т, 2H), 4,84 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,76 (д, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=423,1</p>

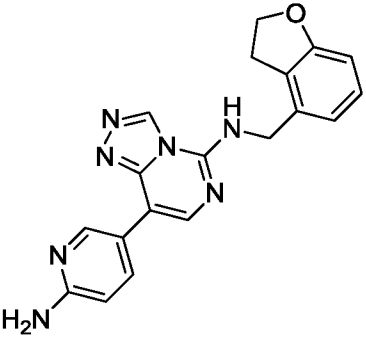
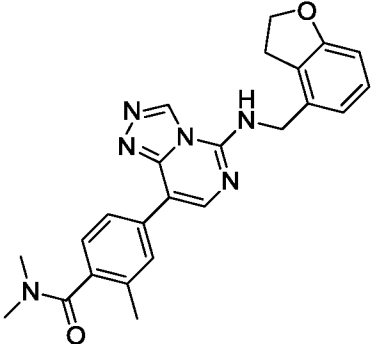
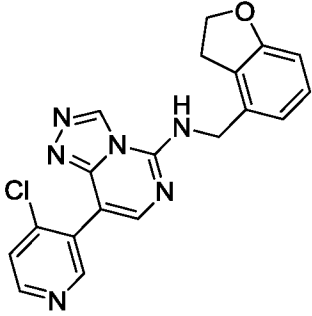
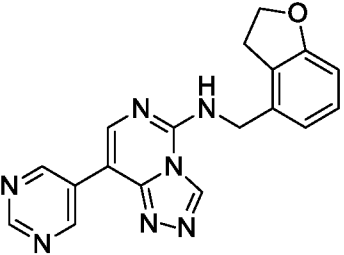
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
29		<p>δ ppm 1,47 (m, 2H), 1,75 (д, 2H), 2,41 (т, 2H), 2,96 (д, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,43 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,89 (д, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,45 (д, 2H), 9,05 (с, 1H), 9,55 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=491,0</p>
30		<p>δ ppm 2,43 (с, 3H), 3,23 (т, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,54 (т, 2H), 4,68 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=362,2</p>
31		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,28-3,29 (m, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,83 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=362,1</p>
32		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,40 (с, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,70 (с, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=378,2</p>

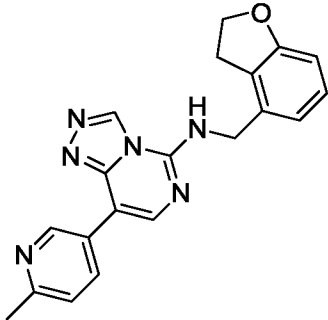
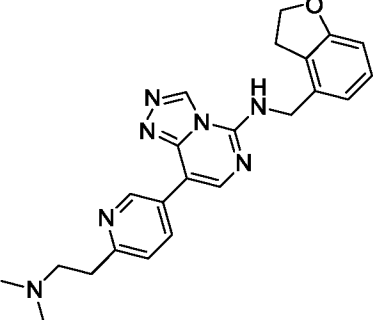
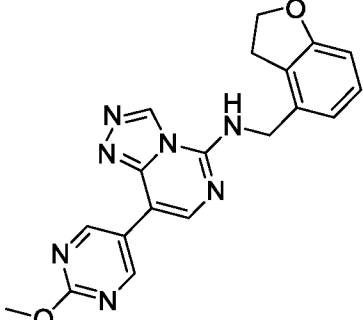
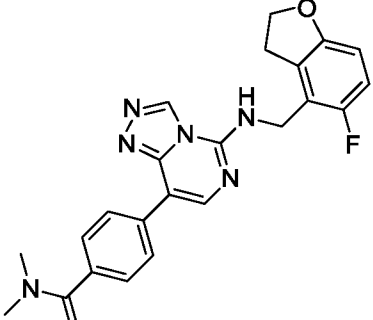
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
33		<p>δ ppm 3,05 (с, 3H), 3,24 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,97 (дд, 1H), 8,15 (т, 2H), 8,92 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=454,9</p>
34		<p>δ ppm 3,21 (т, 2H), 3,75 (с, 2H), 4,19 (т, 2H), 4,52 (т, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=378,2</p>
35		<p>δ ppm 2,19 (с, 6H), 2,47 (т, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=415,0</p>

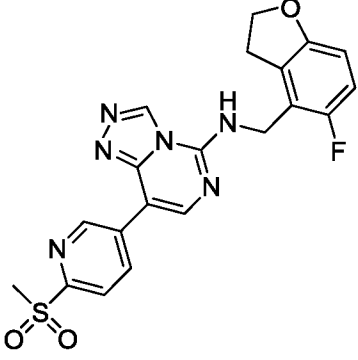
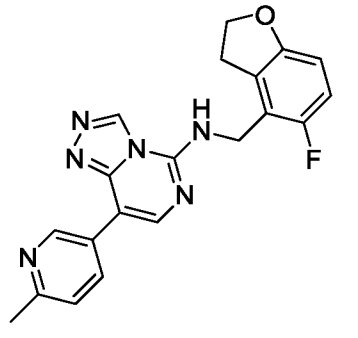
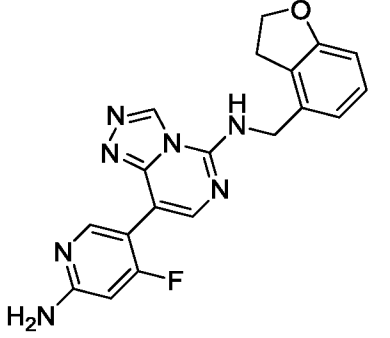
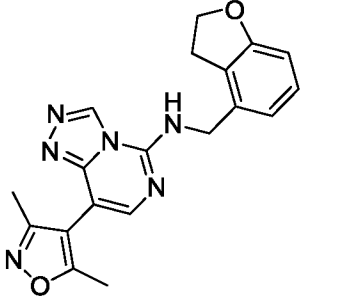
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
36		<p>δ ppm 2,24 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,50 (т, 4H), 3,12 (т, 4H), 3,24 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=457,0</p>
37		<p>δ ppm 3,27 (с, 3H), 3,43 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 8,00 (д, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,46 (д, 2H), 9,55 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=440,1</p>
38		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,25 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,89 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,94 (с, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=404,4</p>
39		<p>δ ppm 3,26 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,75 (с, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,96 (т, 1H), 8,00 (д, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,46 (д, 2H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=473,2</p>

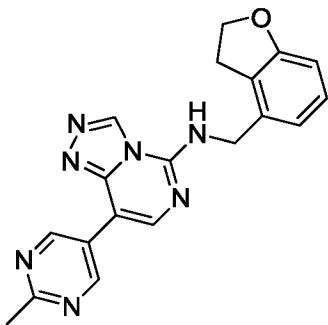
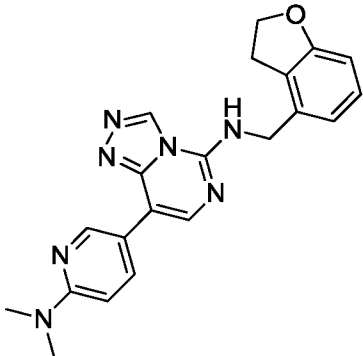
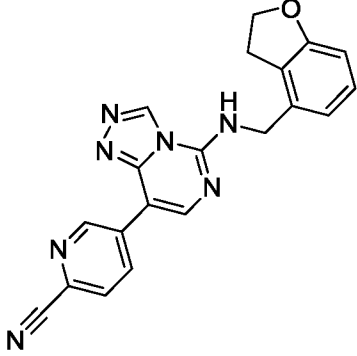
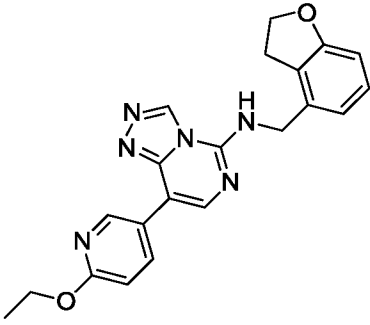
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
40		<p>δ ppm 2,79-2,82 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 4,51-4,55 (m, 2H), 4,67 (с, 2H), 6,64 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,02 (т, 1H), 7,78 (д, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,44 (д, 2H), 9,23 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=467,1</p>
41		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 2,82-2,93 (m, 4H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,76-3,77 (m, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,55 (д, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,08 (д, 2H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=456,2</p>
42		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,09 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 4,59 (т, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,57 (д, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,07 (д, 2H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=415,2</p>
43		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,09 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 4,59 (т, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,57 (д, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,07 (д, 2H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=415,2</p>

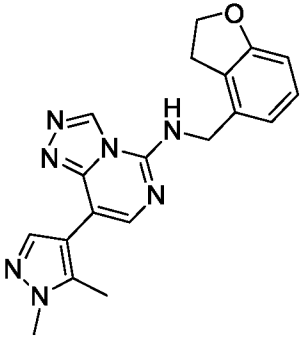
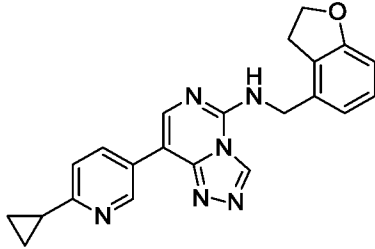
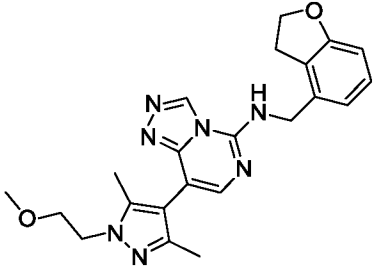
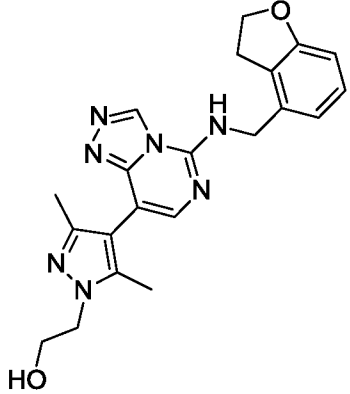
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
44		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,41 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,85 (с, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,44-8,47 (m, 1H), 8,55 (д, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =363,1
45		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,41 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,87 (с, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,88 (т, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,60-8,62 (m, 2H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =363,1
46		¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 1,48 (д, 3H), 1,82-1,85 (m, 4H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,68-2,70 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 3H), 4,60 (т, 2H), 4,83 (с, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,90 (д, 2H), 7,96 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =459,2
47		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,46-3,43 (m, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,86 (с, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,89 (т, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H), 8,99 (д, 1H), 9,46 (с, 1H). LC-LCMS: [M+H] ⁺ =381,1

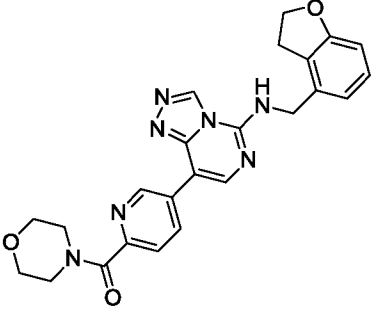
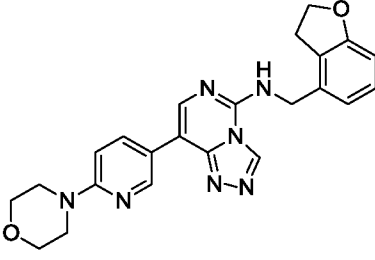
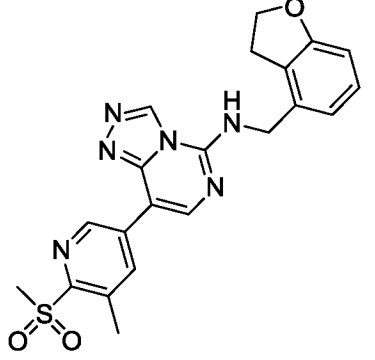
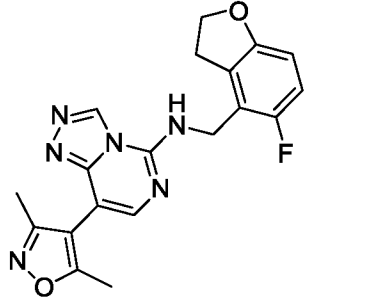
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
48		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm, 3,15-3,28 (m, 2H), 4,54 (т, 2H), 4,69 (д, 2H), 6,08 (д, 2H), 6,54 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,05 (к, 1H), 8,66 (д, 2H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =360,2
49		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,26 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,97 (m, 3H), 8,86 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =429,5
50		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,24-3,40 (m, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =378,9
51		δ ppm 3,25 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 8,28 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,54 (с, 3H). LCMS: [M+H] ⁺ =346,5

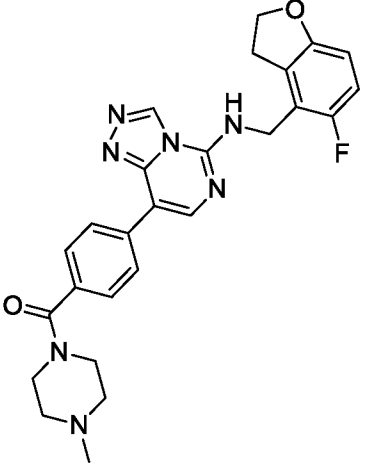
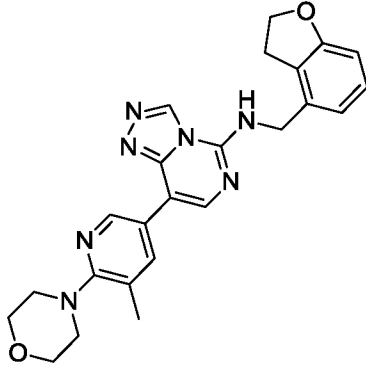
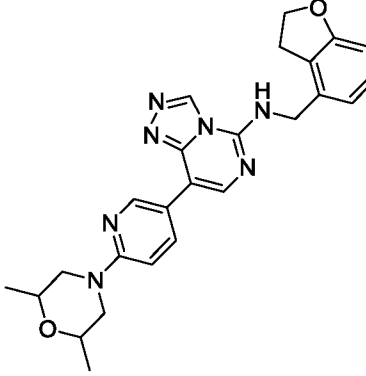
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
52		<p>δ ppm 2,49 (с, 4H), 3,24 (т, 2H), 4,54 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=359,2</p>
53		<p>δ ppm 2,28 (с, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,41 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,95 (m, 1H), 9,40 (m, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=416,2</p>
54		<p>δ ppm 3,19-3,25 (т, 2H), 3,97 (с, 3H), 4,52-4,56 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,68-6,70 (д, 1H), 6,86-6,88 (д, 1H), 7,05-7,08 (т, 1H), 8,12 (с, 1H), 9,29 (с, 2H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=376,4</p>
55		<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,09 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 3,40 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,83 (с, 2H), 6,65-6,69 (m, 1H), 6,87 (т, 1H), 7,57 (д, 2H), 8,06-8,08 (m, 3H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=433,2</p>

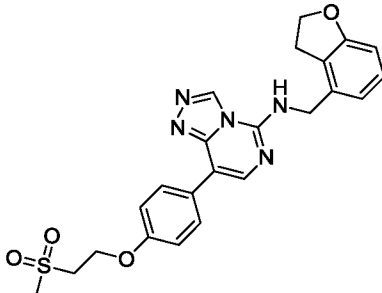
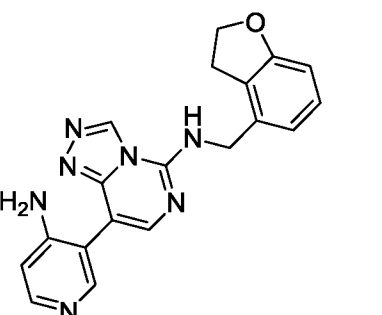
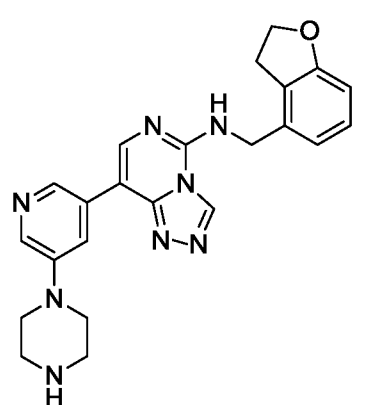
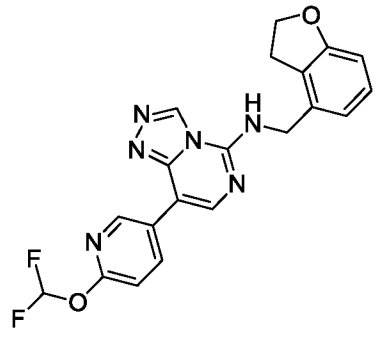
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
56		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,41 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 4,61 (т, 2H), 4,87 (с, 2H), 6,66-6,69 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =441,1
57		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,61 (с, 3H), 3,41 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,84 (с, 2H), 6,65-6,68 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =377,2.
58		δ ppm 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (д, 2H), 6,71 (к, 2H), 6,87 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,65 (с, 2H), 8,44 (д, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS [M+H] ⁺ =378,5
59		δ ppm 2,20 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS [M+H] ⁺ =363,2

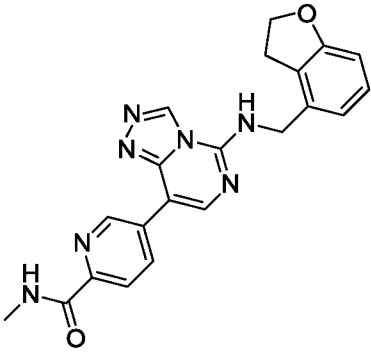
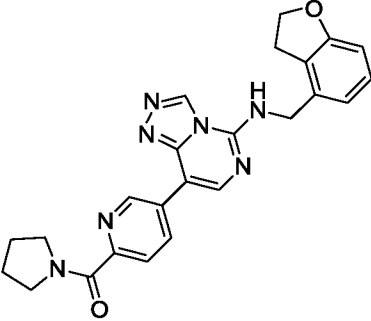
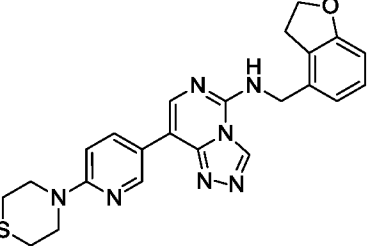
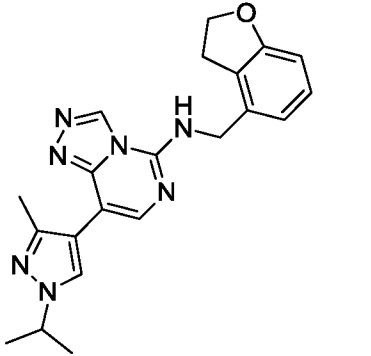
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
60		<p>δ ppm 2,66 (с, 3H), 3,23 (т, 2H), 4,54 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 8,20 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,49 (с, 2H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=360,0</p>
61		<p>δ ppm 3,08 (с, 6H), 3,25 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,80 (д, 2H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=388,2</p>
62		<p>δ ppm 3,24 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,75 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,86 (к, 1H), 9,08 (д, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,55 (д, 1H). LCMS: [M+H]⁺=370,1</p>
63		<p>δ ppm 1,45 (т, 3H), 3,23 (т, 2H), 4,45 (к, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,89 (к, 2H), 7,07 (т, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,49 (к, 1H), 8,56 (д, 2H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=389,0</p>

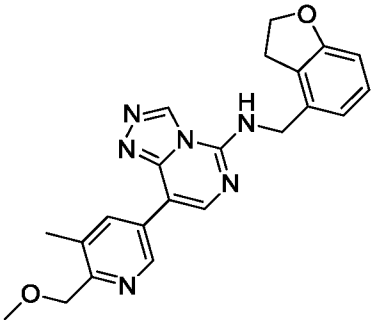
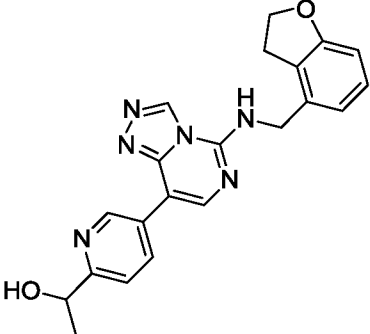
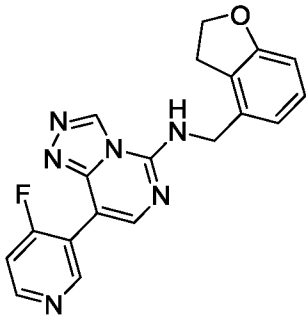
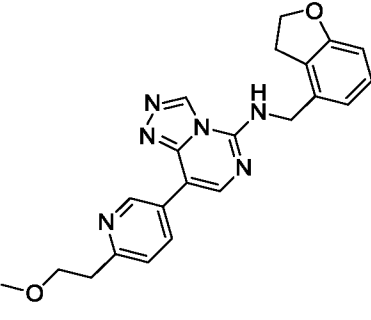
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
64		<p>δ ppm 2,46 (с, 3H), 3,27 (т, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,56 (т, 2H), 4,69 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=362,0</p>
65		<p>δ ppm 0,96-1,00 (m, 4H), 2,15 (т, 1H), 3,24 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,46 (к, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=385,0</p>
66		<p>δ ppm 2,09 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 3,27 (т, 5H), 3,69 (т, 2H), 4,18 (т, 2H), 4,58 (т, 2H), 4,69 (д, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=420,7</p>
67		<p>δ ppm 2,08 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 3,27 (к, 2H), 3,74 (к, 2H), 4,07 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,91 (т, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,44 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=406,6</p>

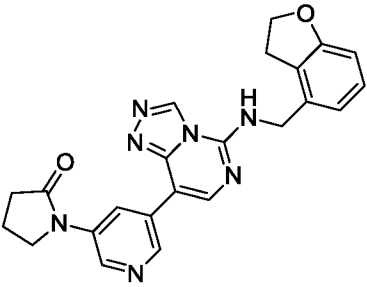
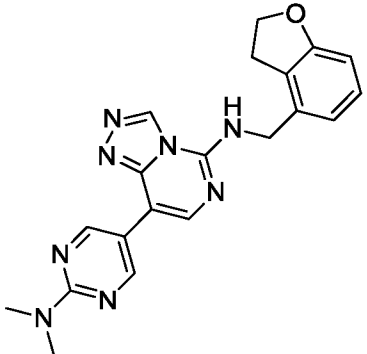
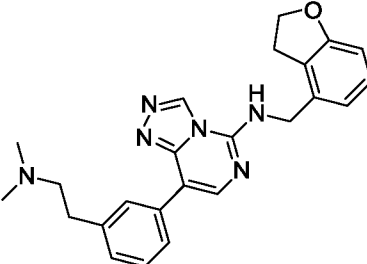
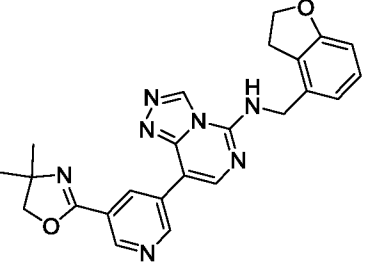
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
68		<p>δ ppm 3,25 (т, 2H), 3,57 (д, 4H), 3,68 (с, 4H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,74 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,70 (к, 1H), 9,43 (д, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS [M+H]⁺=458,1</p>
69		<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,24 (т, 2H), 3,50 (с, 4H), 3,73 (с, 4H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,28 (т, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=430,4</p>
70		<p>δ ppm 2,68 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,42 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 9,55 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=437,6</p>
71		<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,20 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,43 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=381,1</p>

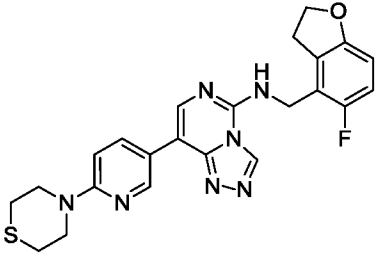
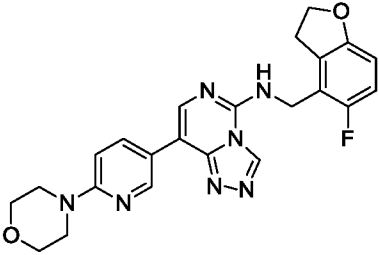
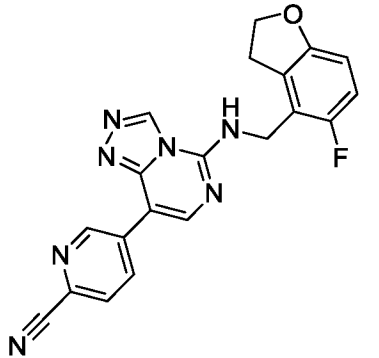
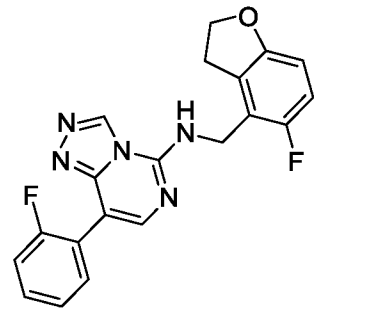
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
72		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,46 (с, 3H), 2,47-2,56 (m, 4H), 3,49 (т, 2H), 3,56-3,58 (m, 2H), 3,81-3,83 (m, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,85 (с, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,56 (д, 2H), 8,06-8,09 (m, 3H), 7,96 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =488,2
73		δ ppm 2,43 (с, 3H), 3,11 (т, 4H), 3,24 (т, 2H), 3,75 (с, 4H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,80 (д, 2H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =444,5
74		δ ppm 1,17 (д, 6H), 2,44 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,64 (т, 2H), 4,21 (д, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,75 (т, 1H), 8,83 (д, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =458,6

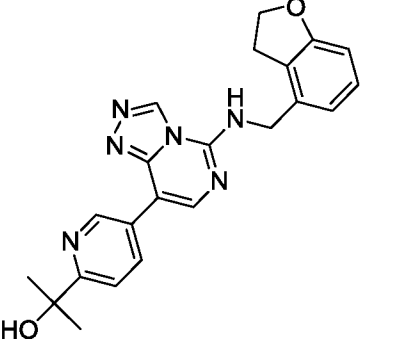
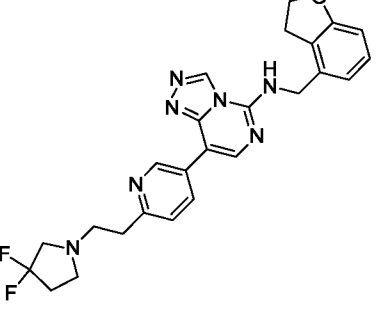
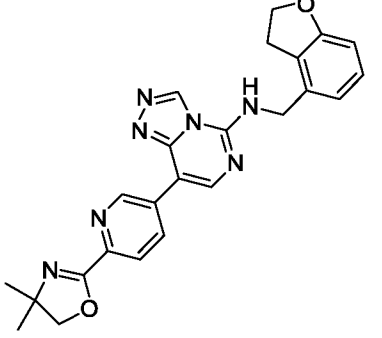
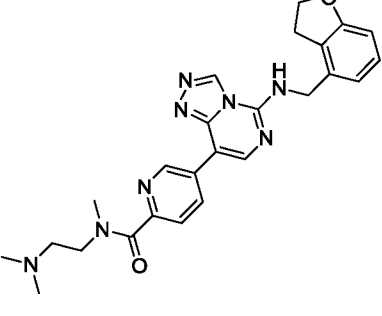
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
75		<p>δ ppm 3,11 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,66 (т, 2H), 4,43 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,06-7,12 (м, 3H), 7,96 (с, 1H), 8,08 (д, 2H), 8,76 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=466,1</p>
76		<p>δ ppm 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 5,82 (с, 2H), 6,62 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=360,0</p>
77		<p>δ ppm 2,85 (т, 4H), 3,15 (т, 4H), 3,23 (т, 2H), 4,54 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=429,0</p>
78		<p>δ ppm 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,72 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,59-7,96 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,66 (дд, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,99 (д, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺ =411,2</p>

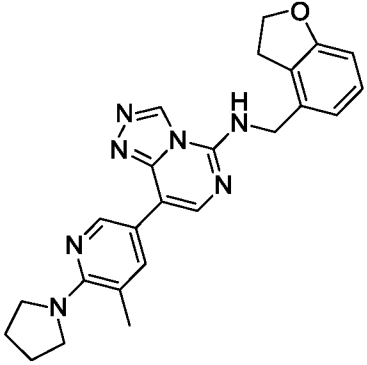
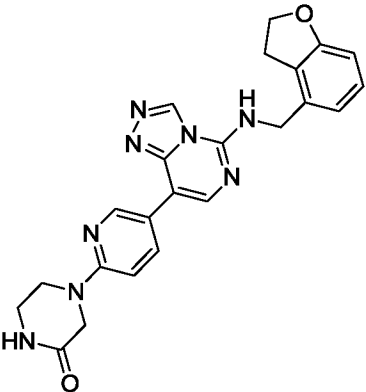
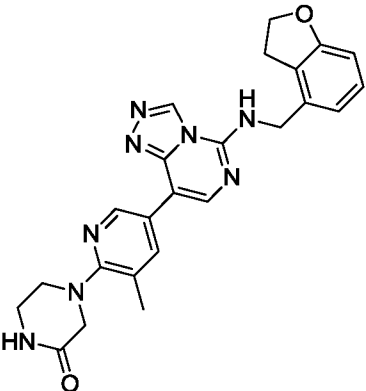
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
79		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,84 (д, 3 H), 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2 H), 4,74 (с, 2 H), 6,71 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,73 (дд, 1H), 8,81 (дд, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,49 (д, 1H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =402,4
80		δ ppm 1,88 (д, 4H), 3,25 (т, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,69 (к, 1H), 9,43 (д, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =442,4
81		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,67-2,70 (m, 4H), 3,29-3,41 (m, 2H), 4,01-4,04 (m, 4H), 4,59 (т, 2H), 4,79 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,93 (т, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =446,2
82		¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 1,54-1,56 (m, 6H), 2,40 (с, 3H), 3,27-3,28 (m, 2H), 4,49-4,53 (m, 4 H), 4,78 (с, 2 H), 6,69 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 9,41 (с, 1 H). LCMS: [M+H] ⁺ =390,2

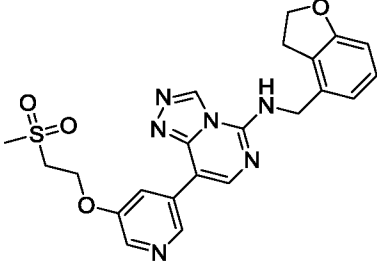
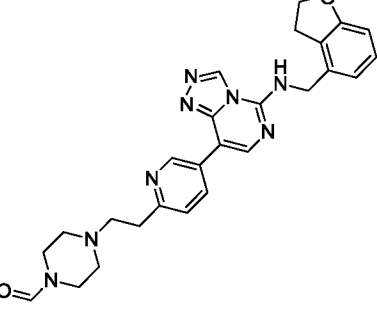
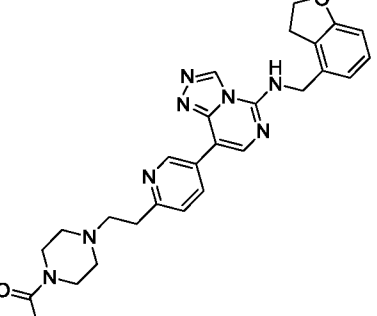
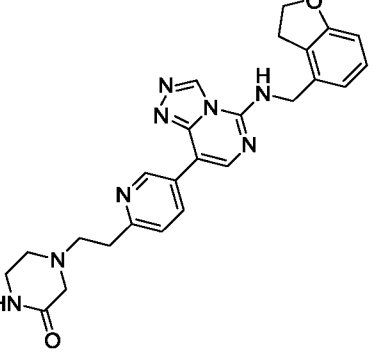
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
83		<p>δ ppm 2,42 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 4,53-4,58 (м, 4H), 4,73 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,93 (т, 1H), 9,05 (д, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=403,4</p>
84		<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (д, 3H), 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,75-4,84 (м, 1H), 5,43 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,48 (дд, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,15 (д, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=389,2</p>
85		<p>δ ppm 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,63 (дд, 1H), 9,02 (д, 2H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=363,2</p>
86		<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,00 (т, 2H), 3,22-3,27 (м, 5H), 3,72 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=403,4</p>

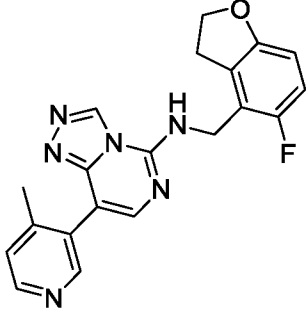
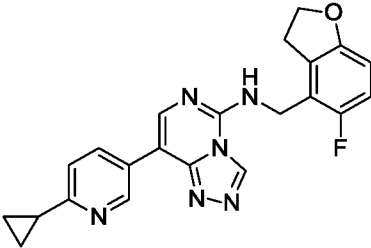
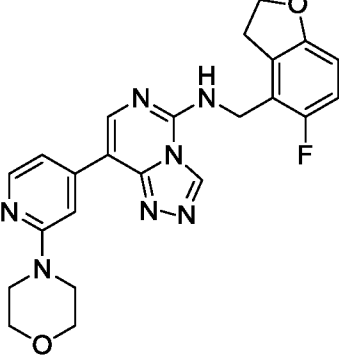
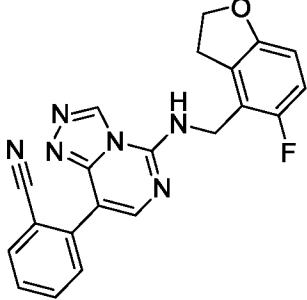
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
87		<p>δ ppm 2,14 (т, 3H), 2,55 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,95 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,08 (т, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=428,2.</p>
88		<p>δ ppm 3,15 (с, 6H), 3,41 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,97 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=389,2</p>
89		<p>δ ppm 2,19 (с, 6H), 2,52-2,54 (m, 2H), 2,78 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,47 (т, 3H), 7,90-8,00 (m, 3H), 8,83 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=415,2</p>
90		<p>δ ppm 1,44 (с, 6H), 3,26 (т, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,82-9,49 (m, 4H), 9,54 (с, 1H). LCMS [M+H]⁺=442,2</p>

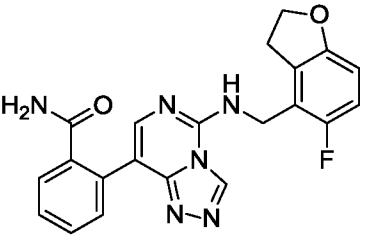
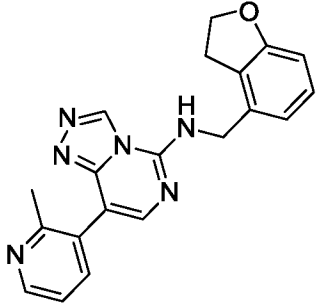
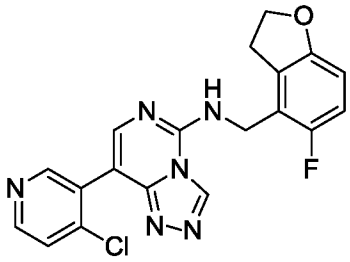
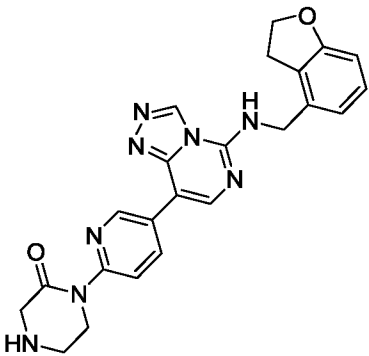
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
91		¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 2,67-2,70 (m, 4H), 3,47-3,49 (m, 2H), 4,01-4,04 (m, 4H), 4,59-4,60 (m, 2H), 4,80-4,82 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (т, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 8,68 (д, 1H), 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =464,2
92		¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 3,40-3,42 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,58-4,62 (m, 2H), 4,80-4,82 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,88 (т, 1H), 6,96 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H), 8,71 (д, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =448,2
93		δ ppm 3,40 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,85 (дд, 1H), 9,06 (д, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,56 (д, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =388,1
94		δ ppm 3,43 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,43 (дд, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,85 (т, 2H), 8,84 (д, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =380,0

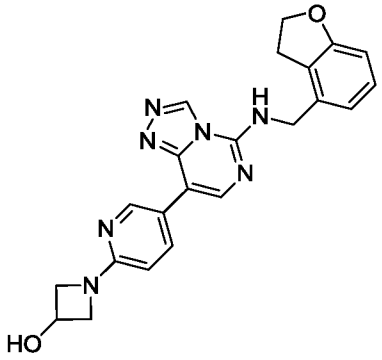
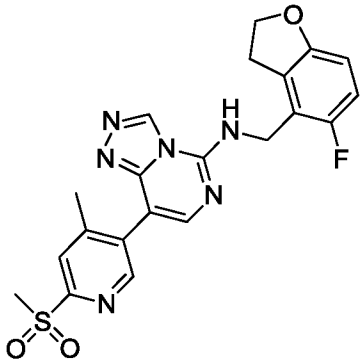
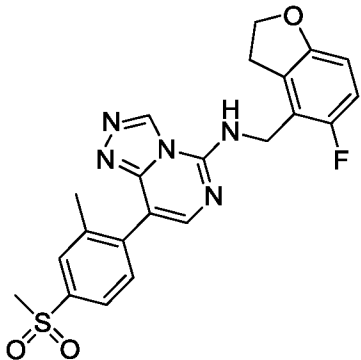
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
99		<p>δ ppm 1,48 (с, 6H), 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 5,27 (с, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,73 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=403,1</p>
100		<p>δ ppm 2,18-2,27 (m, 2H), 2,73 (д, 2H), 2,84 (д, 2H), 2,88-3,00 (m, 4H), 3,24 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,41 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=478,2</p>
101		<p>δ ppm 1,42 (с, 6H), 3,24 (т, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,70 (дд, 1H), 9,41 (д, 1H), 9,53 (с, 1H), 10,23 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=442,0.</p>
102		<p>δ ppm 2,04 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,52 (т, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,50 (м, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,66 (дд, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,66 (дд, 1H), 9,04 (т, 1H), 9,42-9,44 (m, 1H), 9,56 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=473,0</p>

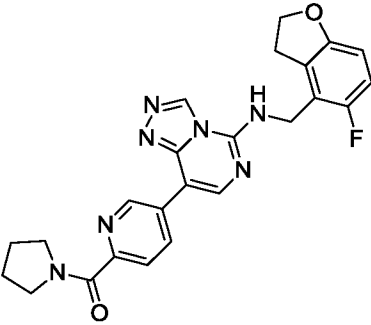
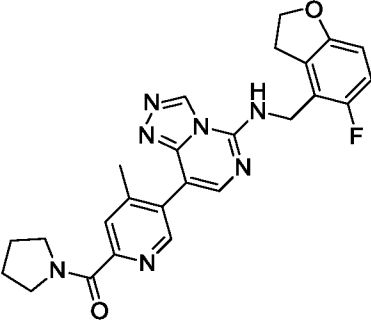
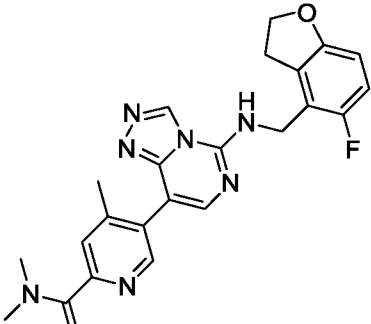
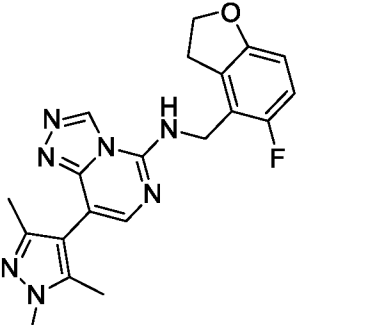
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
103		<p>δ ppm 1,87 (дд, 4H), 2,48 (с, 3H), 3,24 (т, 2H), 3,53 (т, 4H), 4,55 (т, 2H), 4,69 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=428,4</p>
104		<p>δ ppm 2,46 (с, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,06-7,09 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,90 (д, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=443,1</p>
105		<p>δ ppm 2,44 (с, 3H), 3,24 (т, 4H), 3,45 (т, 2H), 3,74 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=457,2</p>

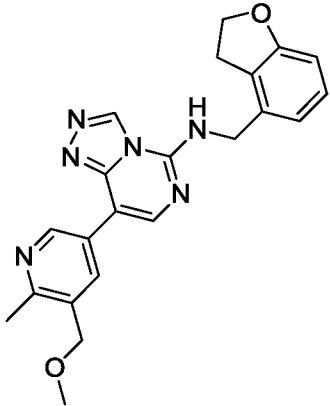
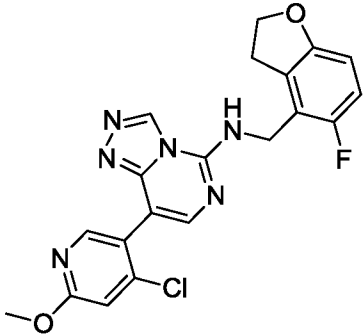
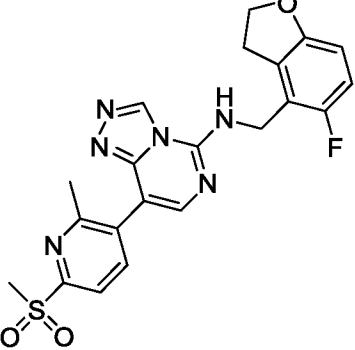
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
106		<p>δ ppm 3,10 (с, 3H), 3,24 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 4,51-4,56 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,06 (дд, 1H), 8,16-8,23 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=466,9</p>
107		<p>δ ppm 2,40-2,48 (м, 4H), 2,74 (т, 2H), 2,96 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,43-3,47 (м, 4H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,41 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,91 (бром, 1H), 9,16 (д, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=485,2</p>
108		<p>δ ppm 1,98 (с, 3H), 2,49-2,47 (м, 4H), 2,72 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,47-3,44 (м, 4H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,41 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,91 (бром, 1H), 9,16 (д, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=499,2</p>
109		<p>δ ppm 2,63 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,94-3,00 (м, 4H), 3,14 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,91 (бром, 1H), 9,17 (д, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=471,4</p>

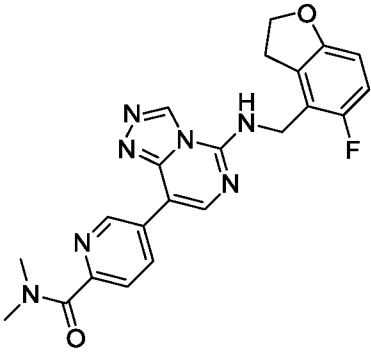
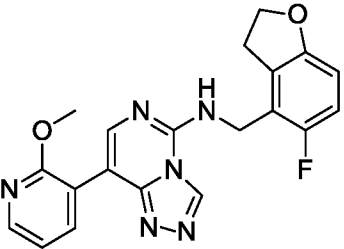
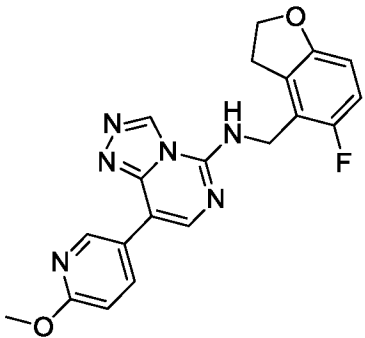
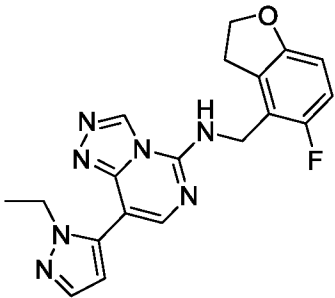
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
118		<p>δ ppm 2,24 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,48 (т, 2H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=377,2</p>
119		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 1,04 (дт, 2H), 1,09 (дт, 3H), 2,22 (с, 4H), 3,41 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,84 (д, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,88 (дд, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 8,94 (д, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=403,2</p>
120		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 3,41 (т, 2H), 3,55-3,59 (m, 4H), 3,83-3,87 (m, 4H), 4,61 (т, 2H), 4,86 (с, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,17-8,21 (m, 2H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=448,0</p>
121		<p>δ ppm 3,42 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,71 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,92-7,01 (m, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=387,0</p>

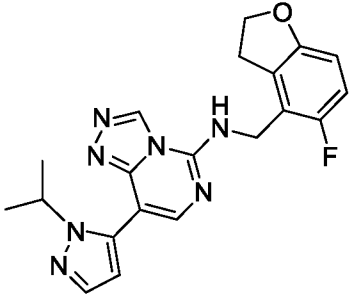
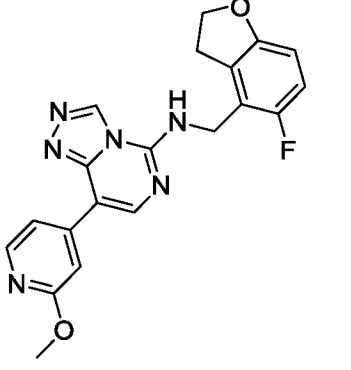
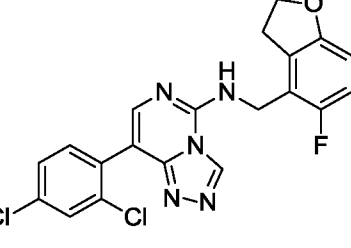
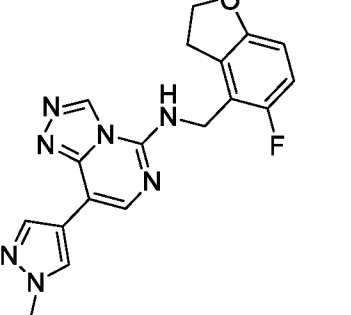
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
122		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 3,41 (д, 3H), 4,61 (т, 2H), 4,87 (д, 2H), 5,52 (с, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,86-6,95 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,78-7,88 (м, 2H), 7,90-7,97 (м, 2H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =405,0
123		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 2,49 (с, 3H), 3,44-3,46 (м, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,85 (дд, 1H), 8,51 (дд, 1H), 9,44 (с, 1H) LCMS: [M+H] ⁺ =359,0
124		δ ppm 3,42 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,72 (д, 2H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =397,1
125		δ ppm 3,05 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,89 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,50 (дд, 1H), 9,08 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =443,2

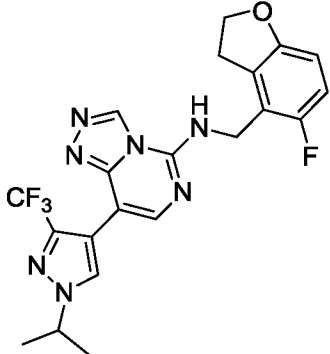
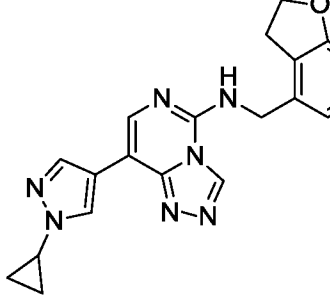
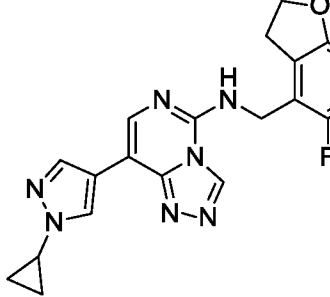
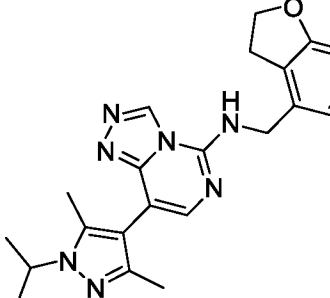
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
126		<p>δ ppm 3,24 (т, 2H), 3,71 (к, 2H), 4,20 (т, 2H), 4,53-4,61 (m, 3H), 4,70 (д, 2H), 5,69 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,21 (дд, 1H), 8,74-8,76 (m, 2H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=416,2</p>
127		<p>δ ppm 2,41 (с, 3H), 3,45 (т, 5H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,72 (д, 2H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=455,1</p>
128		<p>δ ppm 2,43 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,45 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,73 (т, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=454,1</p>

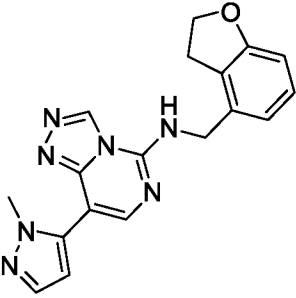
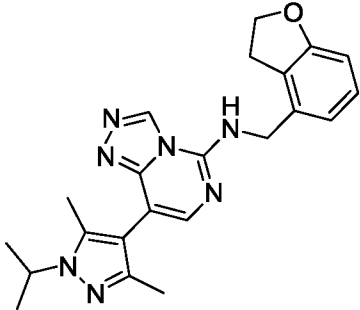
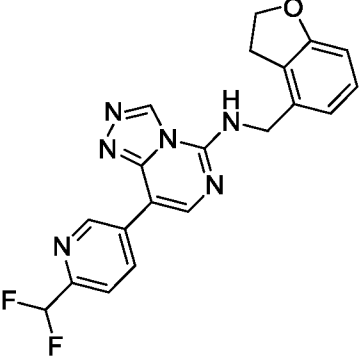
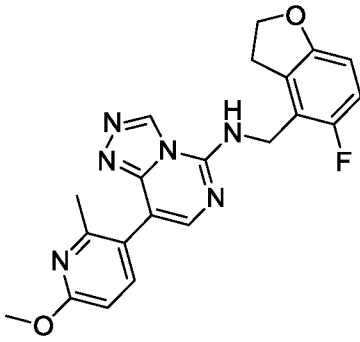
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
129		<p>δ ppm 1,87 (т, 4H), 3,44 (т, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,68 (дд, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,84 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,69 (дд, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,46 (д, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=460,2</p>
130		<p>δ ppm 1,83-1,88 (m, 4H), 2,41 (с, 3H), 3,23 (т, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,67 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,74 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=474,1</p>
131		<p>δ ppm 2,40 (с, 3H), 3,03 (д, 6H), 3,47 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=448,2</p>
132		<p>δ ppm 2,07 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 3,42 (т, 2H), 3,72 (с, 3H), 4,58 (т, 2H), 4,70 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,54 (т, 1H), 9,43 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=394,2</p>

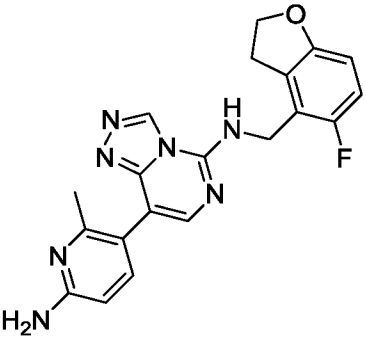
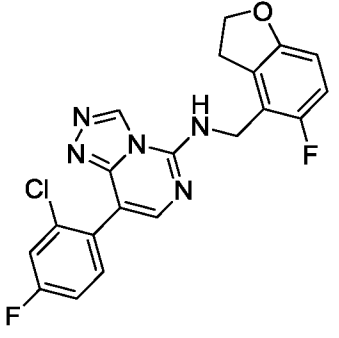
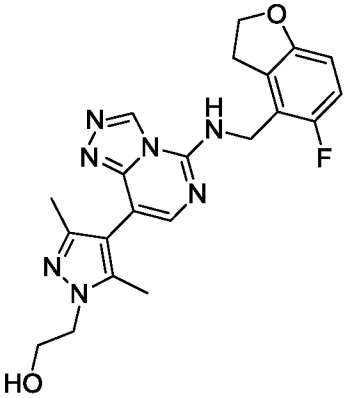
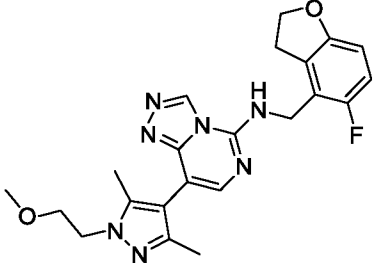
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
137		<p>δ ppm 2,49 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,41 (с, 3H), 4,53 (т, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,08 (т, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,90 (т, 1H), 9,03 (д, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=403,2</p>
138		<p>δ ppm 3,46 (т, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,57 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,82 (бром, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=427,0</p>
139		<p>δ ppm 2,54 (с, 3H), 3,24-3,44 (m, 5H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=454,9</p>

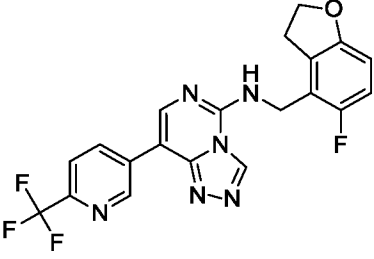
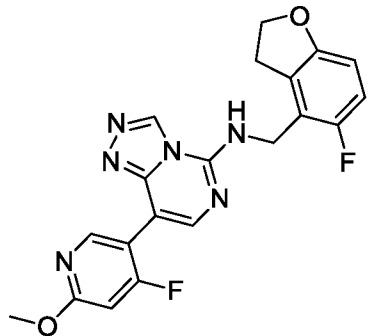
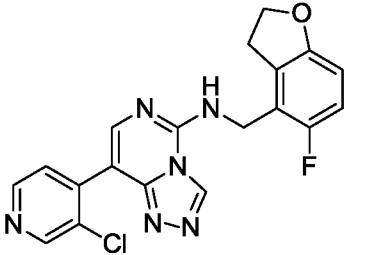
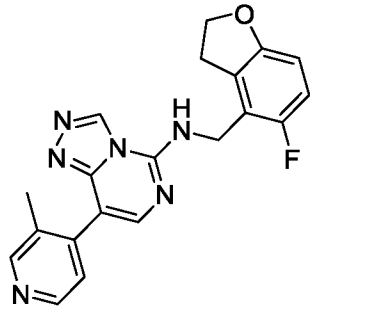
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
140		<p>δ ppm 2,50 (с, 2H), 2,54 (с, 2H), 3,43 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=434,1</p>
141		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 3,48 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,56-4,60 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,62-6,68 (м, 1H), 6,87 (дд, 1H), 7,08 (дд, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H), 8,18 (дд, 1H), 9,40 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=393,0</p>
142		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 3,44-3,40 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,58 (д, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,85 (т, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,21 (дд, 1H), 8,68 (д, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=393,0</p>
143		<p>δ ppm 1,44 (т, J=7,18 Гц, 3H) 3,29-3,48 (м, 2H) 4,17 (к, J=7,15 Гц, 2H) 4,60 (т, J=8,72 Гц, 2H) 4,76 (с, 2H) 6,40-6,50 (м, 1H) 6,75 (дд, J=8,63, 3,80 Гц, 1H) 7,00 (т, J=9,44 Гц, 1H) 7,55-7,62 (м, 1H) 7,72 (с, 1H) 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=379,9</p>

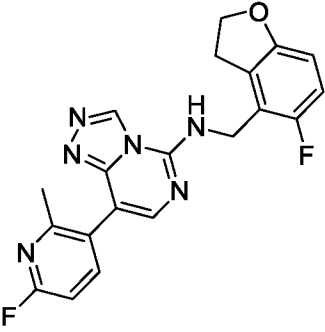
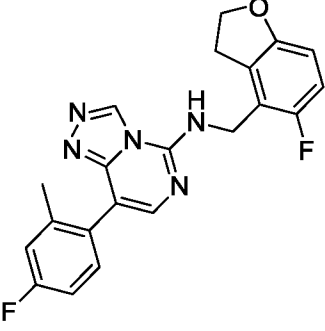
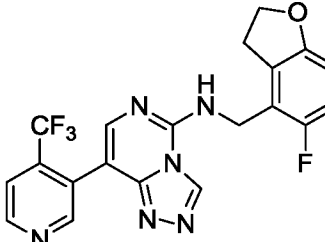
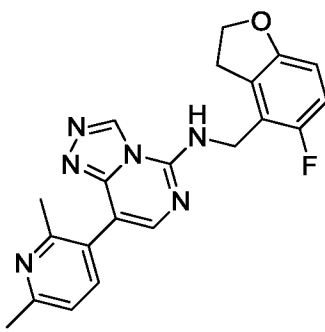
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
144		<p>δ ppm 1,41-1,49 (m, 6H), 3,49 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,56 (т, J=8,8Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=394,0</p>
145		<p>δ ppm 3,41 (т, 2H), 3,89 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,75 (с, 2H), 6,71 (к, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,77 (т, 2H), 8,21 (т, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=393,2</p>
146		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 3,48 (т, 2H), 4,58 (td, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,81-6,89 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,55 (ddd, 2H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,91-7,95 (m, 2H), 7,97 (с, 1H), 9,43 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=429,9</p>
147		<p>δ ppm 3,25 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 4,54 (т, 2H), 4,67 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,95 (т, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=366,1</p>

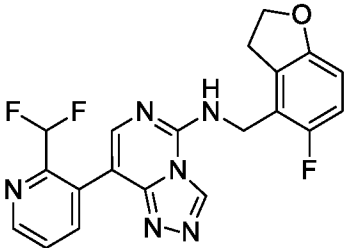
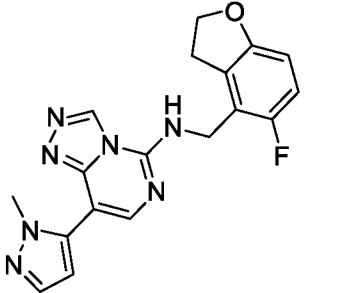
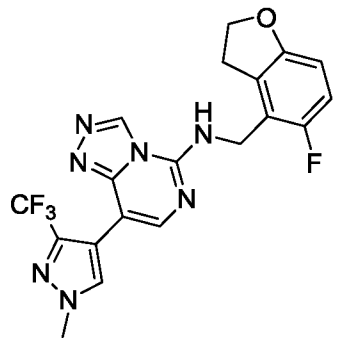
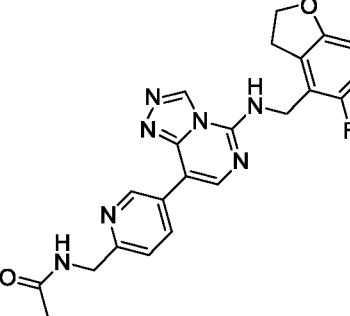
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
148		<p>δ ppm 1,50 (д, 6H), 3,40 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (с, 3H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=462,0</p>
149		<p>δ ppm 1,00-1,09 (m, 4H), 3,23 (т, 2H), 3,81 (дд, 1H), 4,54 (т, 2H), 4,68 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=374,2</p>
150		<p>δ ppm 0,97-1,09 (m, 4H), 3,40 (т, 2H), 3,79-3,83 (m, 1H), 4,54 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,95 (т, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=392,2</p>
151		<p>δ ppm 1,49 (д, 6H), 2,08 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 4,48-4,58 (m, 3H), 4,70 (д, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,99 (т, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,54 (т, 1H), 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=422,2</p>

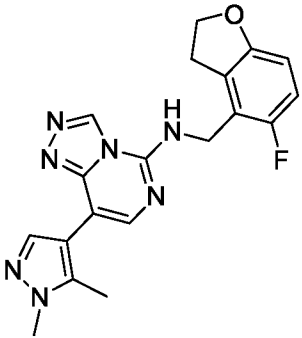
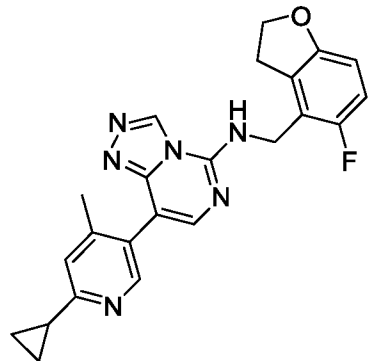
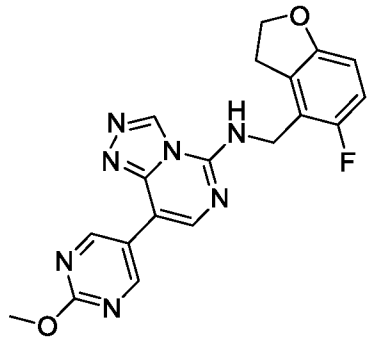
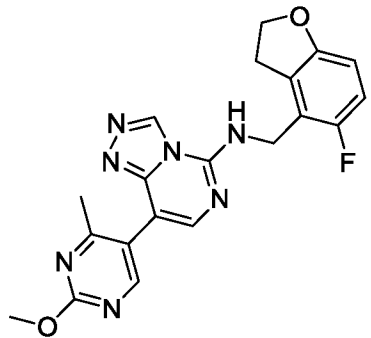
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
152		<p>δ ppm 3,25 (т, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (д, 2H), 6,51 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,98 (д, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=348,2</p>
153		<p>δ ppm 1,49 (д, 6H), 2,08 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 4,46-4,57 (м, 3H), 4,69 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=404,2</p>
154		<p>δ ppm 3,25 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,02-7,16 (м, 2H), 7,81 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,77 (дд, 1H), 9,05 (т, 1H), 9,41 (д, 1H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=395,1</p>
155		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 2,45 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,94 (с, 4H), 4,57 (д, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,62-6,67 (м, 1H), 6,68-6,74 (м, 1H), 6,87 (т, 1H), 7,62 (д, 2H), 9,41 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=407,0</p>

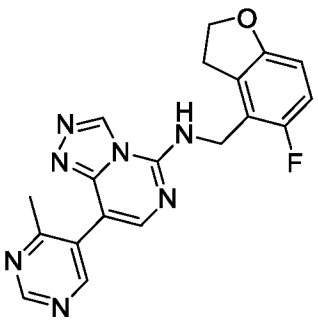
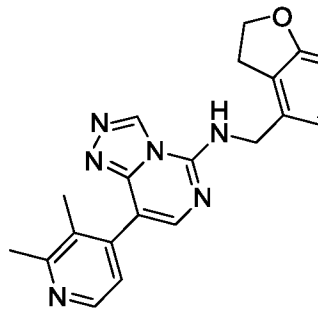
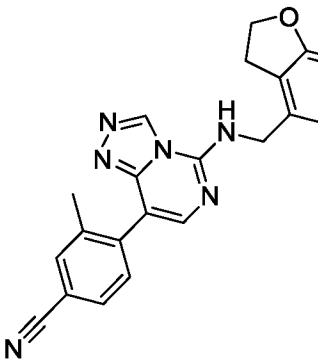
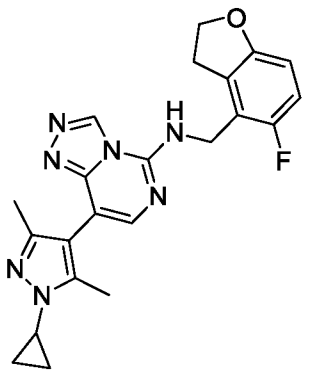
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
156		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 2,25 (с, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 4,58 (т, 2H), 4,80 (с, 2H), 6,52 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 9,29 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =392,0
157		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 3,49 (т, 2H), 4,58 (т, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,86 (д, 1H), 7,20 (td, 2,9 Гц, 2H), 7,40 (дд, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 9,41 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =414,0
158		δ ppm 2,08 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 3,41 (т, 2H), 3,73 (дд, 3H), 4,06 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,70 (д, 2H), 4,93 (т, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,99 (т, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =424,2
159		δ ppm 2,08 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,41 (т, 2H), 3,69 (т, 2H), 4,18 (т, 2H), 4,58 (т, 2H), 4,70 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,99 (т, 1H), 7,48 (с, 1H), 8,55 (т, 1H), 9,43 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =438,2

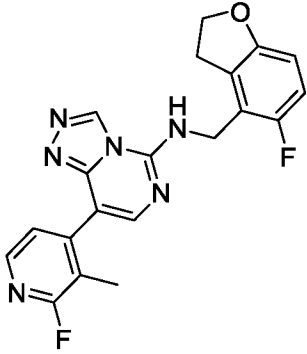
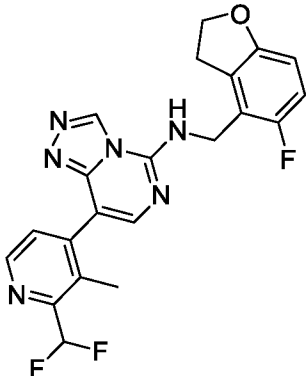
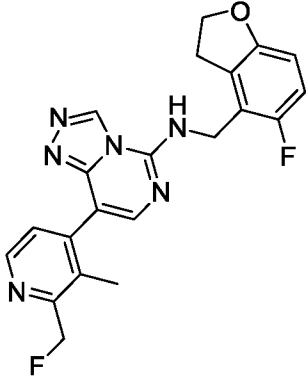
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
160		<p>δ ppm 3,43 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,77 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=431,2</p>
161		<p>δ ppm 3,40-3,43 (m, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,57 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=411,2</p>
162		<p>δ ppm 3,28 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=397,1</p>
163		<p>δ ppm 2,25 (с, 3H), 3,44 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=377,1</p>

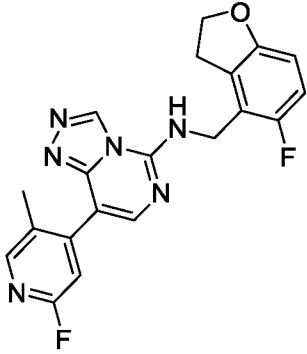
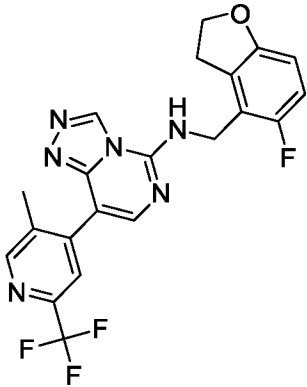
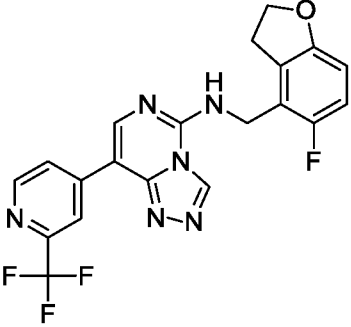
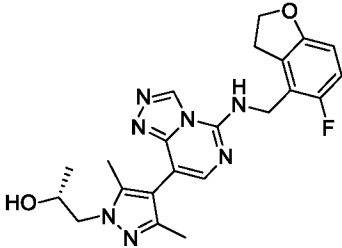
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
164		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 2,42 (д, 3H), 3,44 (т, 2H), 4,62 (т, 2H), 4,85 (с, 3H), 6,63-6,74 (м, 1H), 6,90 (т, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,94 (т, 1H), 9,46 (д, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =395,0
165		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 2,25 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 4,63 (д, 2H), 4,84 (с, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,90 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 7,12 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,64 (с, 1H), 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =394,0
166		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ ppm 3,42 (т, 2H), 4,62 (td, 2H), 4,87 (д, 3H), 6,66-6,72 (м, 1H), 6,91 (т, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,80 (д, 1H), 9,46 (д, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =431,1
167		δ ppm 2,45 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,41 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,62 (д, 2H), 8,70 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =391,1

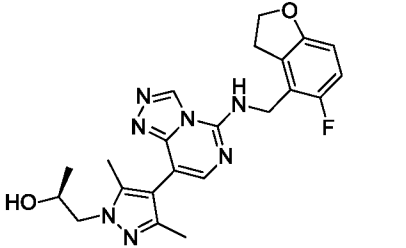
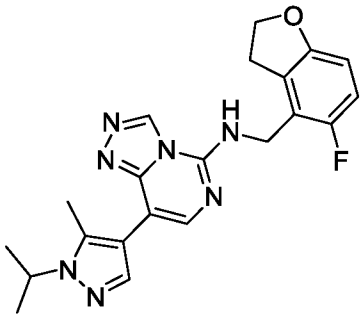
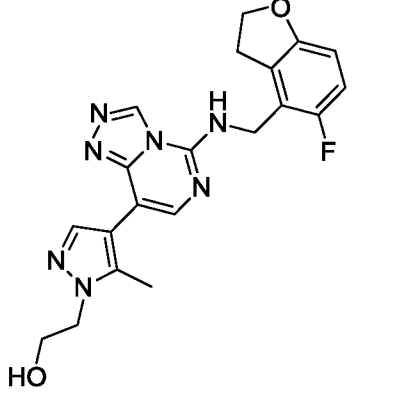
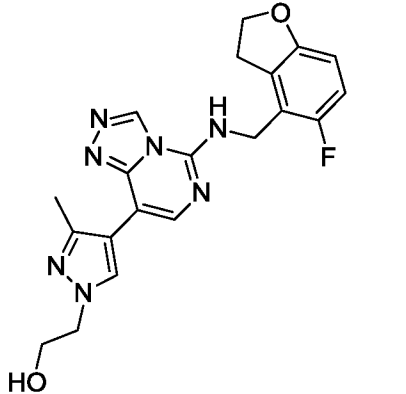
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
168		<p>δ ppm 3,47 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,72-7,06 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,78 (д, 2H), 8,83 (д, 2H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=413,2</p>
169		<p>δ ppm 3,42 (т, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 6,52 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,87 (д, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=366,2</p>
170		<p>δ ppm 3,40 (т, 2H), 4,02 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (д, 2H), 6,72 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=434,1</p>
171		<p>δ ppm 1,93 (с, 3H), 3,42 (т, 2H), 4,42 (д, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,72 (дд, 2H), 6,97 (т, 1H), 7,48 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,55 (д, 2H), 8,87 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=434,4</p>

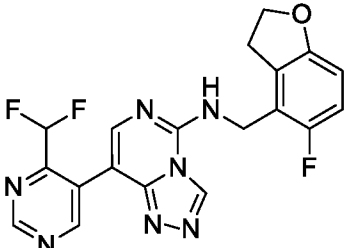
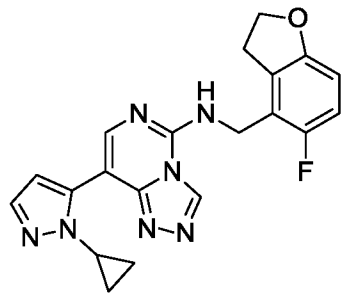
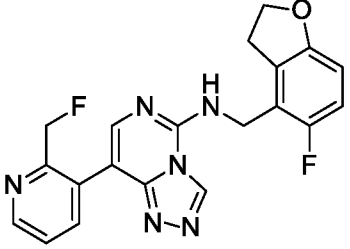
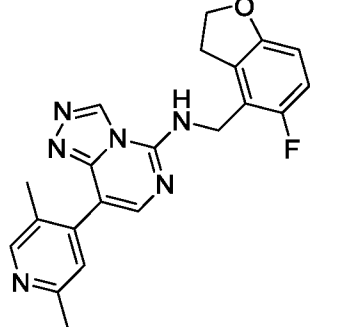
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
172		<p>δ ppm 2,47 (с, 3H), 3,29 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,56 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=380,2</p>
173		<p>δ ppm 0,93-1,03 (m, 4H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,19 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (д, 2H), 6,72 (к, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,709 (т, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=417,4</p>
174		<p>δ ppm 3,41 (т, 2H), 3,98 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,71 (к, 1H), 6,96 (т, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=394,2</p>
175		<p>δ ppm 2,46 (с, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,56 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,66 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,43 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=408,2</p>

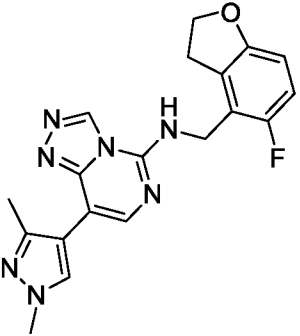
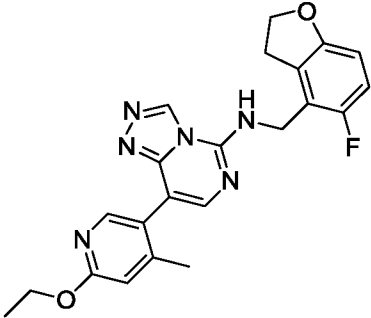
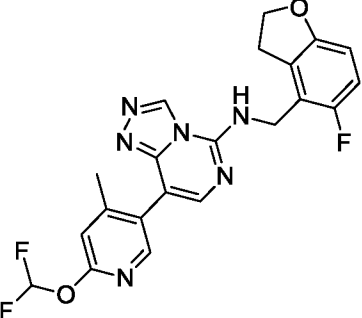
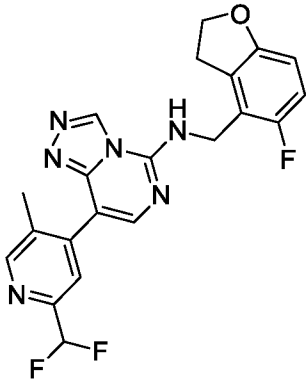
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
176		δ ppm 2,45 (с, 3H), 3,26 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =378,2
177		δ ppm 2,14 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,40 (т, 2H), 4,54 (т, 2H), 4,69 (с, 2H), 6,68 (к, 1H), 6,94 (т, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,41 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =391,2
178		δ ppm 2,44 (с, 3H), 3,43 (д, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,85 (д, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =401,0
179		δ ppm 0,97-1,04 (m, 4H), 2,04 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 3,48-3,51 (m, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,68 (д, 2H), 6,72 (т, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,54 (т, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =420,4

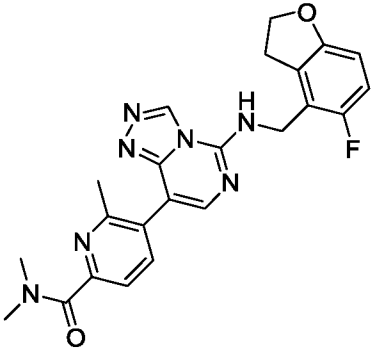
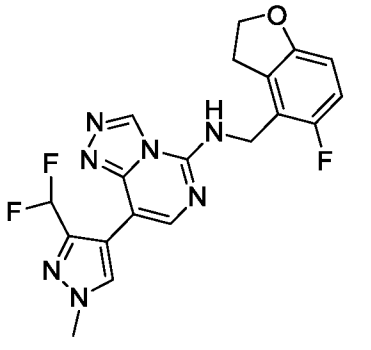
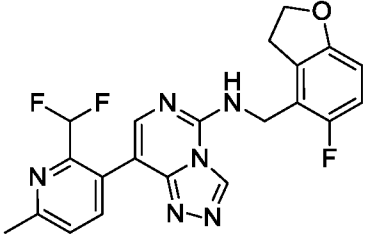
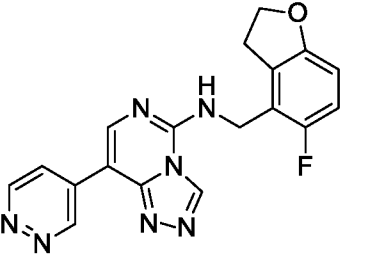
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
180		<p>δ ppm 2,17 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=395,1</p>
181		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 2,43 (т, 3H), 3,46 (с, 2H), 4,63 (д, 2H), 4,87-4,89 (m, 3H), 6,71 (дд, 1H), 6,83-7,00 (m, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=427,0</p>
182		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 2,46 (д, 3H), 3,46 (т, 2H), 4,64 (т, 2H), 4,88 (д, 2H), 5,61 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,86-6,97 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=409,0</p>

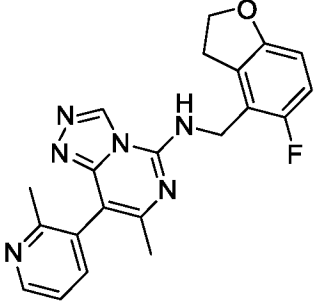
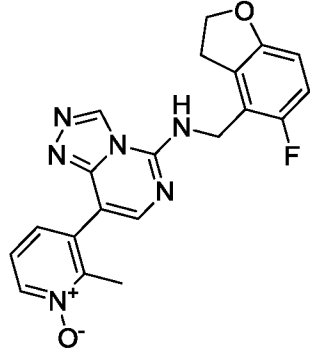
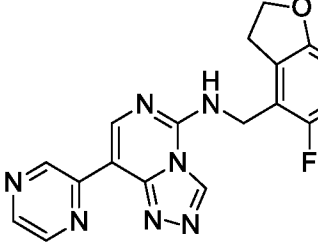
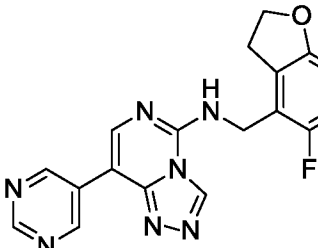
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
183		<p>δ ppm 2,23 (с, 3H), 3,27 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=395,2</p>
184		<p>δ ppm 2,47 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,94 (т, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=445,1</p>
185		<p>δ ppm 3,45 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,77 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=431,1</p>
186		<p>δ ppm 1,10 (д, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 3,24 (м, 2H), 3,87-3,92 (м, 2H), 3,96-4,00 (м, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,91 (д, 1H), 6,72 (к, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=438,2</p>

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
187		<p>δ ppm 1,10 (д, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,89-3,93 (м, 2H), 3,96-4,00 (м, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,69 (д, 2H), 4,91 (д, 1H), 6,71 (к, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,53 (т, 1H), 9,43 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=438,2</p>
188		<p>δ ppm 1,41 (д, 6H), 2,46 (с, 3H), 3,40 (т, 2H), 4,54 (т, 2H), 4,59-4,63 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 6,71 (к, 1H), 6,93 (т, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,58 (т, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=408,4</p>
189		<p>δ ppm 2,48 (с, 3H), 2,53 (с, 1H), 3,41 (т, 2H), 3,75 (т, 2H), 4,16 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,70 (д, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=410,2</p>
190		<p>δ ppm 2,46 (с, 3H), 3,40 (т, 3H), 3,75 (т, 2H), 4,12 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=410,2</p>

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
191		<p>δ ppm 3,47 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,90-7,21 (m, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=414,1</p>
192		<p>δ ppm 0,84-0,86 (m, 2H), 0,95-0,97 (m, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,77-3,80 (m, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 6,61 (д, 1H), 6,71 (к, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,83 (т, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=392,2</p>
193		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,42 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 5,44 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,68 (дд, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=395,1</p>
194		<p>¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,45 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=391,2</p>

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
195		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,45 (с, 3H), 3,40 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =380,2
196		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 (т, 3H), 2,18 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 4,44 (дд, 2H), 4,57 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =421,4
197		¹ HЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,61-7,90 (m, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,77 (т, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =443,1
198		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 (с, 3H), 3,48 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,87-7,09 (m, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =427,4

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
199		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,44 (с, 3H), 3,03 (д, 6H), 3,45 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =448,2
200		δ ppm 3,44 (т, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,71 (к, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,90 (с, 0,25H), 6,95 (т, 1H), 7,01 (с, 0,5H), 7,12 (с, 0,25H), 7,83 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =416,1
201		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,61 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,71-6,99 (м, 3H), 7,55 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =427,2
202		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 3,27 (т, 2H), 3,43 (д, 2H), 4,51 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 8,45-8,52 (м, 2H), 9,01 (с, 1H), 9,97 (с, 1H) LCMS: [M+H] ⁺ =363,9

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
203		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 2,08 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 4,58 (т, 2H), 4,63-4,73 (м, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,91-7,02 (м, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,48 (с, 1H) LCMS: [M+H] ⁺ =390,9
204		¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,46-7,48 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =393,1
205		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 3,28 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,78 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,71 (т, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,93 (д, 1H); LCMS: [M+H] ⁺ =364,1
206		δ ppm 3,29 (с ушир., 2H), 4,54 (т, J=8,72 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,70 (дд, J=3,86, 8,63 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,44 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,53 (с, 2H). LCMS: [M+H] ⁺ =363,9

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
208		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ ppm 2,28 (с, 6H), 3,54 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 7,05 (д, 1H), 7,41 (дт, 2H), 7,45 (т, 3H), 7,78 (д, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,95 (с, 1H), 9,40 (с, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ =398,9
209		δ ppm 2,29 (с, 3H), 2,46 (т, 4H), 3,19 (т, 4H), 5,00 (д, 2H), 7,01 (д, 2H), 7,16 (дд, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,91 (м, 4H), 8,82 (м, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =440,2
210		δ ppm 1,44 (д, 3H), 1,69 (с, 4H), 2,44 (к, 2H), 3,25 (к, 3H), 5,04 (д, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,44 (м, 5H), 8,02 (м, 4H), 8,96 (т, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =439,4
211		δ ppm 2,23 (с, 3H), 2,41 (д, 4H), 3,54 (т, 4H), 5,02 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,53 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,24 (к, 1H), 8,83 (м, 2H), 9,49 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =441,2
212		δ ppm 2,23 (с, 3H), 2,43 (с, 4H), 3,53 (с, 4H), 5,04 (д, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,49 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 9,15 (т, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =441,2
213		δ ppm 5,04 (с, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,48 (м, 2H), 8,02 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 9,08 (с, 1H), 9,28 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =343,2

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
214		δ ppm 3,26 (с, 3H), 5,06 (с, 2H), 7,19 (т, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 8,01 (м, 3H), 8,25 (с, 1H), 8,45 (д, 2H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =420,1
215		δ ppm 1,18 (д, 6H), 3,45 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,91 (д, 2H), 8,02 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,45 (д, 2H), 9,17 (с, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =448,2
216		δ ppm 1,82 (м, 4H), 3,46 (м, 4H), 5,03 (с, 2H), 7,17 (дд, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,59 (д, 2H), 8,01 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 9,03 (с, 1H), 9,48 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =439,2
217		δ ppm 5,04 (с, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,47 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 8,10 (м, 4H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =342,1
218		δ ppm 5,06 (с, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,23 (т, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,63 (т, 3H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =343,1
219		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ ppm 2,42 (с, 6H), 3,58 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 7,06-7,18 (м, 2H), 7,40-7,54 (м, 3H), 7,84 (д, 1H), 7,94 (д, 2H), 8,01 (с, 1H), 9,42 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =417,2
220		δ ppm 1,54 (к, 2H), 1,83 (т, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,80 (д, 2H), 3,22 (т, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,90 (д, 2H), 8,03 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,45 (д, 2H), 9,15 (с, 1H), 9,55 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =503,2

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
221		δ ppm 9,53 (с, 2H), 9,43 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,54 (т, 2H), 3,29 (т, 2H). LCMS: [M+H] ⁺ =363,9
222		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,44 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,70 (т, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =391,1.
223		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (с, 6H) 2,48 (с, 3H) 2,50 (с, 7H) 3,43-3,47 (м, 2H) 3,50-3,57 (м, 2H) 4,51-4,61 (м, 2H) 4,67-4,78 (м, 2H) 6,69-6,76 (м, 1H) 6,92-7,00 (м, 1H) 7,29-7,47 (м, 1H) 7,61-7,68 (м, 1H) 7,69-7,75 (м, 1H) 8,65-8,74 (м, 1H) 9,42-9,51 (м, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =434,2
224		δ ppm 1,27 (т, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,76 (к, 2H), 3,44 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,94-7,00 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =405,2.
225		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 0,72-0,85 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 4,45 (тт, 1H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =434,1
226		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,46 (т, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 4,40 (к, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,92-7,00 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =422,2
227		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 3,29-3,43 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,55 (дд, 4H), 4,71 (д, 2H), 5,59 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,58 (т, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =396,1

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
228		δ ppm 2,24 (с, 3H), 4,56 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,92-7,01 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =410,8
229		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 (т, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,77 (к, 2H), 3,44 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 8,70 (с, 1H), 9,47 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =405,4
230		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,45 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =407,1
231		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 3,41 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,92 (td, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,81 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =363,1
232		δ ppm 2,48 (с, 3H), 3,42 (д, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,42-8,40 (м, 2H), 8,80 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 9,46 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =376,9
233		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (с, 3H), 3,41 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,93-6,98 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,52 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =366,1
234		δ ppm 3,25-3,44 (м, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,62 (д, 2H), 4,74 (с, 2H), 5,48 (т, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,96 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,19 (дд, 1H), 9,51 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =392,9

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
235		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ ppm 3,48 (д, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,75 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,80-6,93 (м, 1H), 7,71 (д, 1H), 9,43 (д, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =303,9
236		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,10 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,94-6,99 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,50 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =379,9
237		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 3,40 (д, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,56-6,60 (м, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,92-6,99 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,79 (д, 1H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =352,1
238		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,49 (с, 3H), 3,41 (д, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,56 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =367,1
239		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,14 (с, 3H), 3,40 (д, 2H), 4,54 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,93-6,99 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 9,54 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =366,1
240		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 3,41 (д, 2H), 4,54 (д, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,53 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =352,1
241		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 3,42 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 4,73 (д, 2H), 6,72 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,57 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =353,1
242		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ ppm 2,48 (с, 3H), 4,49-4,40 (м, 1H), 4,61-4,52 (м, 2H), 5,07 (д, 2H), 5,72 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 7,12-6,98 (м, 1H), 7,44-7,46 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =392,9

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) або інакше показані/дані LCMS
243		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ ppm 4,46 (дд, 1H) 4,59 (дд, 1H) 4,65 (с, 2H) 4,86 (br s., 1H) 5,07 (д, 2H) 5,72 (д, 1H) 6,81 (дд, 1H) 7,06 (т, 1H) 7,49 (дд, 1H) 7,75 (с, 1H) 7,89-7,96 (m, 1H) 8,64 (д, 1H) 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =408,8
244		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ ppm 2,41-2,50 (m, 3H) 4,46 (дд, 1H) 4,59 (дд, 1H) 4,87 (br s., 1H) 5,08 (д, 1H) 5,68-5,76 (m, 1H) 6,81 (дд, 1H) 7,06 (т, 1H) 7,50 (т, 1H) 7,64 (д, 1H) 7,75 (с, 1H) 8,46 (д, 1H) 9,44 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =408,8
245		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 (с, 3H), 3,41 (т, 2H), 3,43 (с, 3H), 4,45 (т, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,53 (дд, 1H), 6,78-6,66 (m, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 9,11 (с, 1H). LCMS: [M+H] ⁺ =379,9

VI. ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЗАСТОСОВНІСТЬ

Як ключовий компонент комплексу PRC2 EED не має ніякої внутрішньої ферментативної активності. Однак він є критично важливим для правильного функціонування PRC2. EED безпосередньо зв'язується з H3K27me₃, та ця подія зв'язування локалізує комплекс PRC2 до субстрату хроматину та алостерично активує активність метилтрансферази. Націлювання на алостеричний сайт у регулюючій субодиниці EED PRC2 може запропонувати новий та унікальний кут для переважного або додаткового відносно безпосереднього націлювання компетитивного механізму SAM EZH2 або PRC2. Тому націлювання EED представляє дуже привабливу стратегію розвитку нової терапії для лікування багатьох форм ракових захворювань. Зокрема, існує потреба у невеликих молекулах, що інгібують активність PRC2 за допомогою націлювання на EED. Було виявлено, що похідні триазолопіримідину, розкриті у даному винаході, придатні для націлювання EED для лікування EED або PRC2-опосередкованих захворювань або розладів, особливо ракових захворювань.

Придатність сполук згідно із даним винаходом може бути продемонстрована з використанням будь-якої з наступних процедур тестування. Сполуки згідно з даним розкриттям оцінювали у відношенні їх здатності інгібувати активність PRC2 у пентамерному комплексі EZH2, SUZ12, EED, Rbap48 та AEBP у біохімічних тестах. Здатність сполук згідно з даним розкриттям до інгібування клітинної активності PRC2 оцінювали шляхом аналізу гістон H3 лізин 27 метилювання у людських клітинних лініях. Здатність сполук згідно з даним розкриттям до інгібування раку виводили з їхньої здатності модулювати активність у людських лініях ракових клітин, що мають специфічну залежність від активності PRC2 для підтримки злоякісного росту.

Тест на конкурентне зв'язування пептиду EED-H3K27Me₃ AlphaScreen (α-screen)

Для оцінки потенціалу сполук у тесті конкурентного зв'язування EED-H3K27Me₃ сполуки послідовно 3-разово розбавляли у DMSO для одержання у цілому дванадцяти концентрацій. Потім сполуки у кожній концентрації (75 нл кожної) переносили за допомогою Mosquito у 384-лункові планшети Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus. 8 мкл розчинів, що містять 30 нМ білку EED (1-441)-His та 15 нМ пептиду біотин-H3K27Me₃ (19-33) у буфері (25 мМ HEPES, pH 8, 0,02 % Tween-20, 0,5 % BSA) додавали у лунки та потім інкубували зі сполукою протягом 20 хвилин. Суміш бусин AlphaScreen для детекції готували безпосередньо перед використанням шляхом змішування акцепторних бусин хелату нікелю та донорських бусин стрептавідину у співвідношенні 1:1 (Perkin Elmer, Product No.6760619C/M/R) у буфері, описаному вище. Потім 4

мкл суміші бусин для детекції додавали до планшету та інкубували у темряві при кімнатній температурі протягом 1 год. Кінцева концентрація донорських та акцепторних бусин становила 10 мкг/мл для кожної. Планшети зчитували на EnVision (PerkinElmer) з використанням налаштувань AlphaScreen, адаптованих до оптимальної детекції сигналу з фільтром 615 нм після збудження зразку при 680 нм. Сигнал емісії при 615 нм використовувався для визначення кількості інгібування сполук. Сигнали AlphaScreen були нормалізовані на основі прочитання, що одержують з позитивного (максимальний сигнальний контроль) та негативного контролю (мінімальний сигнальний контроль) з одержанням відсотку активності, що залишилася. Дані потім використовували для побудови рівняння доза-відповідь із використанням програми Helios (Novartis) для одержання значень IC₅₀. Helios являє собою власне програмне забезпечення Novartis для аналізу даних тесту з використанням способів, описаних Normolle, D. P., *Statistics in Medicine*, 12:2025-2042 (1993); Formenko, I. et al, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 82, 31-37 (2006); Sebaugh, J. L., *Pharmaceutical Statistics*, 10:128-134 (2011); Kelly, C. et al., *Biometrics*, 46(4):1071-1085 (1990); та Kahm, M. et al., *Journal of Statistical Software*, 33(7): (2010) (grofit: Fitting Biological Growth Curves with R, pages 1-21, доступно на <http://www.jstatsoft.org/>).

Кожна сполука була піддана зворотному скринінгу для того, щоб визначити, чи взаємодіяла вона із бусинами AlphaScreen. Сполуки були розведені, як описано у попередньому розділі, та тест проводили шляхом додавання 12 мкл 10 нМ пептиду біотин-мініПЕГ-His6 у описаному вище буфері та інкубації протягом 20 хвилин при кімнатній температурі до додавання бусин 10 мкг/мл кожної сполуки. Планшети потім інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі у темряві, після чого зчитували на EnVison.

Тест LC-MS EED

Репрезентативні сполуки згідно з даним розкриттям послідовно та окремо 3-разово розбавляли у DMSO для одержання у цілому восьми або дванадцяти концентрацій. Потім тестуємі сполуки у кожній концентрації (120 нл кожної) переносили за допомогою Mosquito у 384-лункові планшети Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus. Розчини (6 мкл) 24 нМ комплексу PRC2 дикого типу (wtPRC2) та 2 мкМ SAM у буфері реакції (20 мМ Tris, рН 8,0, 0,1 % BSA, 0,01 % Triton, 0,5 мМ DTT) додавали у лунки, потім інкубували з тестуємою сполукою протягом 20 хвилин. Розчин 6 мкл 3 мкМ пептидного субстрату H3K27Me0 (гістон H3 [21-44] - біотин) у буфері реакції додавали для ініціювання кожної реакції. Заключні компоненти у реакційному розчині включають 12 нМ комплексу wtPRC2, 1 мкМ SAM та 1,5 мкМ пептиду H3K27me0 зі змінною концентрацією сполук. Позитивний контроль складався з ферменту, 1 мкМ SAM та 1,5 мкМ субстрату за відсутності тестуємої сполуки, та негативний контроль складався тільки з 1 мкМ SAM та 1,5 мкМ субстрату. Кожну реакцію інкубували при кімнатній температурі протягом 120 хвилин, потім зупиняли додаванням 3 мкл пригнічуючого розчину (2,5 % TFA з 320 нМ d4-SAH). Реакційну суміш центрифугували (центрифуга Eppendorf 5810, Ротор А-4-62) протягом 2 хвилин при 2000 об./хвил. та зчитували на потрійному чотириполюсному мас-спектрофотометрі API 4000 з Turbulon Spray (Applied Biosystem), спареному з Prominence UFLC (Shimadzu). Рівні продукції SAH потім нормалізували на основі значень, отриманих від позитивних та негативних контролів з одержанням відсотку активності ферменту. Дані потім використовували для рівняння доза-відповідь із використанням програми Helios для одержання значень IC₅₀ тестуємої сполуки.

Тест ELISA (метилування H3K27)

Репрезентативні сполуки згідно з даним розкриттям послідовно та окремо 3-разово розбавляли у DMSO для одержання у цілому восьми або дванадцяти концентрацій. Потім сполуки додавали до клітин G401, що культивуються у планшеті з 384 лунками у розведенні 1:500 для одержання найвищої концентрації 20 мкМ. Клітини потім культивували протягом 48 год. перед проведенням процедури ELISA.

Екстракція гістону: Клітини, у планшеті з 384 лунками, промивали PBS (10 x буфер PBS (80 г NaCl (Sigma, S3014), 2 г KCl (Sigma, 60128), 14,4 г Na₂HPO₄ (Sigma, S5136), 2,4 г KH₂PO₄ (Sigma, P9791) на 1 л води, рН 7,4) та лізували додаванням буферу лізису (0,4 н. HCl; 45 мкл на лунку). Планшет м'яко збовтували при 4 °C протягом 30 хвилин. Лізат клітин нейтралізували нейтралізуючим буфером (0,5 М двоосновного фосфату натрію, рН 12,5, 1 мМ DTT; 36 мкл на лунку). Планшет збовтували, щоб гарантувати, щоб лізати були добре змішані до протоколу ELISA.

Протокол ELISA: лізати клітин переносили у лунки планшету з 384 лунками, та заключний об'єм доводили до 50 мкл на лунку з використанням PBS. Планшет ізолювали, центрифугували при 2000 об./хвил. протягом 2 хвилин та інкубували при 4°C протягом приблизно 16 год. Планшет промивали буфером TBST (1 x TBS (10x TBS: 24,2 г Tris (Sigma, T6066), 80 г NaCl (Sigma, S3014) на 1 л води та рН 7,6, доведений з використанням HCl) з 0,1 % Tween-20).

Додавали блокувальний буфер (TBST, 5 % BSA; 50 мкл на лунку), та планшет інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Блокувальний буфер видаляли та додавали первинне антитіло (30 мкл на лунку). Наступні розведення виконували з використанням блокувального буферу: для антитіла анти-Н3К27me3 (Cell Signaling Technology, #9733) розведення складо 1:1000; для антитіла анти-Н3К27me2 (Cell Signaling Technology, #9288) розведення складо 1:100; для антитіла анти-Н3 (Abcam, Cat#24834) розведення складо 1:1000. Первинне антитіло інкубували у планшеті при кімнатній температурі протягом 1 год. Лунки промивали TBST та інкубували із вторинним антитілом протягом 1 год. при кімнатній температурі. Для вторинних антитіл наступні розведення були виконані з використанням блокувального буферу: антитіло проти кролика (Jackson ImmunoResearch, #111-035-003) розведення складо 1:2000; та для антитіла проти миші (Cell Signaling Technology, #7076) розведення складо 1:1000. Після 1 год. інкубації при кімнатній температурі лунки промивали TBST. Субстрат ECL (Pierce, #34080) додавали у кількості 30 мкл на лунку, та планшети центрифугували при 2000 об./хвил. протягом 2 хвилин. Сигнал зчитували з використанням PerkinElmer Envision Reader. Зчитування метилювання Н3К27 нормалізували з використанням сигналу Н3, та потім відсоток інгібування обчислювали проти зразків, оброблених DMSO. Дані потім використовували для побудови кривої доза-ефект із використанням програми Helios для одержання значень IC₅₀ тестуємої сполуки.

Вестерн-блот аналіз

Репрезентативні сполуки згідно з даним розкриттям були проаналізовані у відношенні їх здатності селективно інгібувати PRC2. Вестерн-блоттинг здійснювали з використанням стандартних методів молекулярної біології. Клітини лізували у буфері лізису SDS (Millipore, Cat#20-163), та концентрацію білку вимірювали тестом білку BCA (Pierce, Cat# PI 23221). Антитіла для вестерн-блоттингу: анти-EZH2 (#3147), анти-Н3 (#9715), анти-Н3К4me1 (#9723), анти-Н3К4me2 (#9725), анти-Н3К4me3 (#9727), анти-Н3К9me2 (#9753), анти-Н3К36me2 (#9758), анти-Н3К27me2 (#9755) та анти-Н3К27me3 (#9756) були куплені у Cell Signaling Technology (Денверз, Массачусетс, США). Анти-Н3К9me1 (#07-395), анти-Н3К27me1 (#07-448) та анти-Н3К36me1 (#07-548) були куплені у Millipore (Біллерика, Массачусетс, США). Анти-Н3К36me3 (ab9050-100) був куплений у Abcam (Кембридж, Великобританія). Анти-Н3К9me3 (#39161) був куплений у Active Motif (Карлсбад, Каліфорнія, США).

Сполуки згідно з даним розкриттям специфічно інгібують метилювання субстрату PRC2 Н3К27. Це може бути продемонстроване їхньою здатністю інгібувати Н3К27me2 та Н3К27me3 у багатьох людських лініях ракових клітин, приклади включають паличкоподібні клітини (G401) та клітини лімфоми (WSU-DLCL2, KARPAS422, SU-DHL4). Селективність профілюється проти багатьох інших оцінок метилювання, наприклад: Н3К4me2; Н3К9me2; Н3К36me3; та Н3К79me3.

Аналіз проліферації клітин

Клітини В-клітинної лімфоми KARPAS422 культивували з використанням стандартних умов клітинної культури у RPMI-1640 (Invitrogen, cat #11875), доповненої 15 %-м FBS (Invitrogen, cat #10099-141) у зволоженому інкубаторі при 37°C, 5 % CO₂. Для оцінки ефекту інгібування PRC2 на проліферацію клітин експонентно зростаючі клітини висівали при щільності 1×10⁵ клітин/мл у планшет з 12 лунками (Corning, cat #CLS3513). Після висівання клітин сполука згідно з даним розкриттям була додана у клітинне середовище (у концентраціях від 0 до 100 мкМ, серії 3х розведень). Число життєздатних клітин визначали кожні 3-4 дні протягом максимум 14 днів з використанням Vi-CELL (Beckman Coulter). У дні підрахунку клітин вносили нові середовища для вирощування та сполуку, та клітини знову розділяли до щільності 1×10⁵ клітин/мл. Загальне число клітин виражали як розділені життєздатні клітини на мл. Криві доза-ефект та значення IC₅₀ були згенеровані з використанням Prism.

Аналіз фармакокінетичних властивостей

Фармакокінетичні властивості сполук, розкритих у даному винаході, можуть бути визначені за допомогою описаного нижче протоколу.

Репрезентативну сполуку згідно з даним розкриттям розчиняли у 10 % PEG300, 10 % Solutol HS 15 та 80 % ацетатного буферу рН 4,65 для одержання кінцевої концентрації 0,2 мг/мл для внутрішньовенного (IV) та перорального введення (PO).

Для дослідження ФК у щурів у цілому трьох самців щурів Sprague Dawley використовували для IV та PO ФК дослідження щурів, відповідно. Розчин сполуки вводили єдиним IV болюсом у кількості 1 мг/кг та єдиним пероральним введенням (PO) у кількості 2 мг/кг, відповідно. Зразки крові (приблизно 150 мкл) були зібрані через яремну канюлю у підходящі моменти часу.

Для дослідження ФК у мишей у цілому дванадцять мишей ICR чоловічої статі використовувалися для IV та PO дослідження, відповідно. Розчин складу вводили єдиним IV болюсом у кількості 1 мг/кг та єдиним пероральним введенням (PO) у кількості 2 мг/кг,

відповідно. Зразки крові (приблизно 150 мкл) були зібрані через ретроорбітальну пункцію (~150 мкл/миші), після анестезії ізофлюраном або через кардіальну пункцію (термінальний збір) у підходящі моменти часу (n=3).

- 5 Зразки збирали у пробірки, що містять K3-EDTA, та зберігали на льоді до центрифугування. Зразки крові центрифугували приблизно при 8000 об./хвил. протягом 6 хвилин при 2-8 °С, та отриману плазму відокремлювали та зберігали замороженою при приблизно -80 °С. Після додавання внутрішнього стандарту плазмові зразки визначали кількісно за допомогою LC-MS/MS з використанням каліброваної кривої. Параметри ФК, включаючи область під кривою зміни концентрації (AUC), середній час перебування (MRT), плазмовий кліренс (Cl), об'єм динамічної рівноваги розподілу (Vdss), період напіввиведення (t1/2), максимальну концентрацію (Cmax), час максимальної концентрації (Tmax) та пероральну біодоступність (F %), обчислювали з використанням наступних рівнянь:

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt$$

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} tC dt}{\int_0^{\infty} C dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

- 15 t являє собою час, та C являє собою плазменну концентрацію у цей час (t); Dose_{iv} являє собою дозу для внутрішньовенного введення; та Dose_{oral} являє собою дозу для перорального введення.

$$Cl = Dose_{iv} / AUC$$

$$t_{1/2} = 0,693 \times MRT$$

$$Vdss = Cl \times MRT$$

- 20 F % = (Dose_{iv} x AUC_{oral}) / (Dose_{oral} x AUC_{iv}) x 100 %

Протокол високопродуктивного тесту рівноважної розчинності

- 25 Сполуки згідно з даним розкриттям спочатку розчиняли у кількості 10 мМ у чистому DMSO. 20 мкл кожного вихідного розчину у DMSO переносили у 6 лунок на планшеті з 96 лунками. Розчинник DMSO висушували випарником GeneVac при 30°C, вакуумі 1 мбар протягом 1 год. Після додавання 200 мкл буферних розчинів (pH 6,8, або FaSSIF) планшет ізолювали та збовтували при 160 об./хвил. протягом 24 год. при кімнатній температурі. Планшет центрифугували при 3750 об./хвил. протягом 20 хвилин, 5 мкл супернатанту змішували з 495 мкл MeOH/H₂O (1:1). Вихідні розчини на 0,01 мкм, 0,1 мкм, 1 мкм, 10 мкм були отримані у кілька стадій розведення для калібрувальних кривих. Супернатант визначали кількісно ВЕРХ або LC/MS з використанням калібрувальної кривої. Рівноважну розчинність визначали з високою пропускну здатністю на основі концентрації супернатанту.

Дослідження ефективності на моделі ксенотрансплантату у миші

- 35 Усі проведені експерименти здійснювали на атимічних мишах Nude-nu жіночої статі на сертифікованому стенді AAALAC. Тварин тримали в умовах SPF у окремих вентилятованих клітках при постійній температурі та вологості (тобто 20-26 °С; 40-70 %) у кількості 5 або менше тварин у кожній клітці. У тварин був вільний доступ до стерилізованого опроміненням сухого корму у гранулах та стерильної питної води. Усі процедури та протоколи були апробовані Institutional Animal Care and Use та внутрішньою комісією.

- 40 Клітини Karpas 422 В-клітинної лімфоми людини культивували у середовищі RPMI-1640 (Gibco; 11875-093), доповненому 15 % FBS (Gibco; 10099-141) та 1 % Pen Strep (Gibco; 15140-122) у 37°C у атмосфері 5 % CO₂ у повітрі. Клітини зберігали у суспензії у культурі у концентраціях від 0,5 до 2x10⁶ клітин/мл. Клітини розділяли у співвідношенні 1:3 кожні 2-4 дні. Для встановлення моделі ксенотрансплантату пухлини клітини збирали, суспендували у PBS, змішували з Matrigel (BD Bioscience) у об'ємному співвідношенні 1:1 у концентрації 1x10⁸ клітин/мл та потім вводили підшкірно у правий бік голих мишей balb/c (Vital River) у концентрації 5x10⁶ клітин на тварину.

Сполуку формулювали у формі суспензії у 0,5 % мітил-целюлози (MC) та 0,5 % Tween 80 у 50 мМ pH6,8 буферу (отриманого на місці згідно USP) та вводили пероральним згодовуванням у певних дозах.

- 50 Лікування ініціювали, коли середній об'єм пухлини досяг 100-300 мм³. Ріст пухлини та масу тіла моніторили через рівні інтервали. Два найбільші діаметри, ширину (W) та довжину (L), ксенотрансплантату пухлин вимірювали вручну кронциркулем, та об'єм пухлини оцінювали з використанням формули: 0,5 x L x W².

Коли застосовно, результати представляли як середні ± SEM. Зображення у вигляді графіка

та статистичний аналіз здійснювали з використанням GraphPad Prism 5.00 (GraphPad Software). Дані про зміну пухлини та маси тіла аналізували статистично. Якщо відмінності у даних розподілялися нормально (тест Бартлетта на рівні відмінності), дані аналізували з використанням однобічного ANOVA з тестом post hoc Даннета для порівняння лікування у порівнянні з контрольною групою. Post hoc тест Tukey використовувався для внутрігрупового порівняння. У іншому випадку використовувався побудований за Kruskal-Wallis тест post hoc Dunn.

Як міру ефективності значення %Т/С обчислювали наприкінці експерименту згідно:

$(\text{Доб'єму пухлини}^{\text{оброблений}} / \text{Доб'єму пухлини}^{\text{контроль}}) * 100$

Регрес пухлини обчислювали згідно:

$(\text{Доб'єму пухлини}^{\text{оброблений}} / \text{об'єм пухлини}^{\text{оброблений на початку}}) * 100$

де Δ об'єму пухлини представляють середній об'єм пухлини на день оцінки мінус середній об'єм пухлини на початку експерименту.

Приклади, розкриті нижче, були перевірені у тесті зв'язування EED Alphascreen, LC-MS та/або ELISA, описаних вище, та були визначені як такі, що мають EED інгібуючу активність. Спостерігали діапазон значень $IC_{50} \leq 5$ мкМ (5000 нм).

У Таблиці 3, нижче, перераховані значення IC_{50} у EED (a) тесті зв'язування AlphaScreen, (b) тесті LC-MS та/або (c) тесті ELISA, виміряні для наступних прикладів. "N/A" означає "не оцінювалося".

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC_{50} (мкМ)	(b) IC_{50} (мкМ)	(c) IC_{50} (мкМ)
1	8-(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0041	0,0082	0,0009
2	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0059	0,0089	0,0026
3	8-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0038	0,0064	0,0034
4	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0032	0,0039	0,0021
5	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-метокси-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0048	0,0097	0,0029
6	8-(6-циклопропіл-2-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0052	0,0077	0,0038
7	3-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метанол	0,0048	0,0093	0,0052
8	8-(2-циклопропіл-4-метилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0049	0,0072	0,0029
9	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-ізопропокси-4-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0041	0,0079	0,0035
10	3-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин 1-оксид	0,0073	0,0138	0,001
11	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-(диметиламіно)метил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0069	0,02	0,0144
12	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0079	0,0159	0,0176

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
13	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-феніл[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0536	0,0477	0,1393
14	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-(1-(піролідин-1-іл)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0078	0,0128	0,0274
15	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N, N-диметилбензолсульфонамід	0,0128	0,0206	0,0198
16	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0108	0,024	0,0604
17	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0115	0,017	0,0315
18	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0185	0,0279	N/A
19	N-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)метансульфонамід	0,0189	0,0192	0,0401
20	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0144	0,0171	0,0783
21	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0252	0,026	0,1503
22	8-(4-(диметиламіно)метил)феніл)-N-(2-метил-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	1,9822	1,8195	N/A
23	8-(4-(диметиламіно)метил)феніл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0311	0,0257	0,0424
24	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0304	0,037	0,162
25	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0307	0,0449	0,4061
26	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0099	0,0171	0,0448
27	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(3-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0199	0,0472	0,4655
28	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0111	0,0276	0,4153
29	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-(піперидин-4-ілсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0081	0,0145	0,214
30	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0053	0,0248	0,069
31	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0302	0,0215	0,0298
32	8-N-(2-хлорфеніл)(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0434	0,0229	0,1154

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
33	N-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-2-фторфеніл)метансульфонамід	0,0285	0,0175	0,2974
34	2-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-1Н-піразол-1-іл)етанол	0,0375	0,0494	1,9507
35	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-(2-(диметиламіно)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0083	0,0153	0,0334
36	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(5-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0185	0,0224	0,0683
37	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0123	0,0207	0,0134
38	2-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феноксид)етанол	0,0242	0,0349	0,2017
39	N-(2-фтор-4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензо-фуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)метансульфонамід	0,0178	0,0175	0,0227
40	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-бензолсульфонамід (2-гідроксиетил)	0,0562	0,0566	1,4368
41	(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)(піперазин-1-іл)метанон	0,0132	0,0097	0,4748
42	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N, N-диметилбензамід	0,0525	0,0861	0,2203
43	3-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N, N-диметилбензамід	0,0309	0,0331	0,2471
44	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0128	0,0192	0,0097
45	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,02	0,0328	0,0086
46	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-(1-(піролідин-1-іл)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0435	0,064	0,0048
47	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0052	0,0049	0,0103
48	8-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензо-фуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0129	0,0302	0,2606
49	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N, N,2-триметилбензамід	0,0125	0,0128	0,4662
50	8-(4-хлорпіридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензо-фуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0191	0,0412	0,1198
51	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,136	0,4458	N/A
52	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0709	0,047	0,1061

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
53	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-(2-(диметиламіно)етил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0124	0,0287	0,141
54	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0291	0,0546	0,1439
55	4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N-диметилбензамід	0,0211	0,0318	0,0131
56	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0196	0,0309	0,0493
57	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0084	0,0186	0,0334
58	8-(6-аміно-4-фторпіридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0063	0,013	0,1241
59	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0318	0,0387	0,086
60	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0195	0,047	0,2994
61	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0129	0,0197	0,1754
62	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піколінонітрил	0,016	0,0294	0,4394
63	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0756	0,0686	0,1984
64	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0124	0,0413	0,0978
65	8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0183	0,02	0,1096
66	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0156	0,0447	0,0803
67	2-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)етанол	0,0309	0,0902	0,5206
68	(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)(морфоліно)метанон	0,0197	0,0367	0,478
69	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-морфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,182	0,4769	N/A
70	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(5-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0115	0,0211	0,0839
71	8-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,009	0,0189	0,0426

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
72	(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон	0,0093	0,0175	0,0097
73	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(5-метил-6-морфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0125	0,0174	0,4317
74	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-(2,6-диметилморфоліно)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0896	0,1391	N/A
75	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-(2-(метилсульфоніл)етокси)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,034	0,0375	0,2981
76	8-(4-амінопіридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензо-фуран-4-іл)метил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0275	0,0569	0,4196
77	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(5-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0216	0,0523	0,581
78	8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,1034	0,1598	N/A
79	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-метилпіколінамід	0,0575	0,1029	N/A
80	(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)(піролідин-1-іл)метанон	0,0037	0,0088	0,1315
81	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-тіоморфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0146	0,0191	0,1554
82	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0167	0,0309	0,1072
83	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-(метоксиметил)-5-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0105	0,0228	0,1402
84	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етанол	0,0063	0,0129	0,1478
85	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(4-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0083	0,026	0,0333
86	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-(2-метоксиетил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0111	0,0267	0,0758
87	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-3-іл)піролідин-2-он	0,0418	0,0839	0,7071
88	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(2-(диметиламіно)піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0257	0,0347	0,2375
89	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(3-(2-(диметиламіно)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0045	0,0103	0,1009
90	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0131	0,0303	0,6753
91	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(6-тіоморфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0099	0,0153	0,0225

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
92	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-морфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0192	0,0515	0,0409
93	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піколінонітрил	0,0079	0,0125	0,0241
94	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0113	0,0186	0,0257
95	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N, N-диметилпіколінамід	0,0052	0,0128	0,1581
96	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-(2-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,026	0,0132	0,4286
97	Метил-4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат	0,0061	0,0086	0,1828
98	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(5-(3-(метилсульфоніл)пропокси)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0217	0,0356	1,4173
99	2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)пропан-2-ол	0,0042	0,0067	0,1075
100	8-(6-(2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)етил)піридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,014	0,0315	0,181
101	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0117	0,0136	0,7614
102	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-(2-(диметиламіно)етил)-N-метилпіколінамід	0,0339	0,0688	0,285
103	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(5-метил-6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,7284	0,4306	N/A
104	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-2-он	0,0096	0,012	2,4341
105	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3-метилпіридин-2-іл)піперазин-2-он	0,0269	0,0326	2,4238
106	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(5-(2-(метилсульфоніл)етокси)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,025	0,0341	2,6999
107	4-(2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етил)піперазин-1-карбальдегід	0,0124	0,025	0,1612
108	1-(4-(2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етил)піперазин-1-іл)кетен	0,0067	0,011	0,1734
109	4-(2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етил)піперазин-2-он	0,0088	0,0137	1,2085

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
110	2-(4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-іл) етанол	0,0093	0,0152	0,1239
111	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-фтор-6-(метиламіно)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,019	0,0174	0,1395
112	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-(диметиламіно)-4-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0177	0,0176	0,4889
113	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)-1,4-діазепан-1-карбальдегід	0,0127	0,0157	0,7202
114	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-етилпіколінамід	0,0154	0,0186	1,9792
115	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0047	0,0069	0,0243
116	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0047	0,0076	0,0072
117	3-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)оксазолідин-2-он	0,0235	0,0294	0,4803
118	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0101	0,0182	0,0177
119	8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,004	0,0066	0,0108
120	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-морфолінопіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0156	0,0256	0,0721
121	2-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)бензонітрил	0,0134	0,0221	0,0142
122	2-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)бензамід	0,0192	0,0437	0,1354
123	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0123	0,0234	0,0197
124	8-(4-хлорпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,01	0,0154	0,006
125	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-2-он	0,0085	0,0234	N/A
126	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)азетидин-3-ол	0,0129	0,0172	0,6559
127	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0026	0,0088	0,028
128	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0086	0,0165	0,0037

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
129	(5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)(піролідин-1-іл)метанон	0,0039	0,0084	0,0019
130	(5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-4-метилпіридин-2-іл)(піролідин-1-іл)-метанон	0,005	0,0137	0,0013
131	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N, N, 4-триметилпіколінамід	0,004	0,0106	0,0033
132	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0062	0,0102	0,0077
133	4-((5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метил)піперазин-2-он	0,0087	0,0223	0,1422
134	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбальдегід	0,0173	0,0305	0,1648
135	3-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)-N, N-диметилпропанамід	0,0057	0,0112	0,4214
136	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-(трифторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0159	0,0418	0,0804
137	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(5-(метоксиметил)-6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,022	0,0296	0,2263
138	8-(4-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0019	0,0084	0,0072
139	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0017	0,006	0,0016
140	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N, N-диметилпіколінамід	0,0127	0,0551	0,0263
141	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0171	0,042	0,0351
142	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0024	0,0051	0,0043
143	8-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0181	0,0315	0,0106
144	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-ізопропіл-1Н-піразол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0063	0,0178	0,0683
145	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метоксипіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0024	0,0118	0,0052
146	8-(2,4-дихлорфеніл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,023	0,0382	0,0744

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
147	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0036	0,0159	0,0113
148	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-ізопропіл-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0052	0,018	0,0252
149	8-(1-циклопропіл-1Н-піразол-4-іл)-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0169	0,0337	0,2202
150	8-(1-циклопропіл-1Н-піразол-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0045	0,007	0,0148
151	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-ізопропіл-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0131	0,0216	0,0086
152	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0055	0,0069	0,008
153	Метил-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-ізопропіл-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0078	0,0148	0,0073
154	8-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0201	0,0369	0,0968
155	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-метокси-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,017	0,0453	0,078
156	8-(6-аміно-2-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,004	0,0173	0,0261
157	8-(2-хлор-4-фторфеніл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0223	0,0463	0,4454
158	2-(4-(5-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл) етанол	0,0051	0,0096	0,0067
159	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,005	0,0103	N/A
160	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0059	0,0113	N/A
161	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0036	0,0098	N/A
162	8-(3-хлорпіридин-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0057	0,0211	0,0273
163	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0041	0,0109	N/A
164	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0042	0,0139	N/A

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
165	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0045	0,0074	N/A
166	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-(трифторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0111	0,031	0,0266
167	8-(2,6-диметилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0033	0,0052	0,0393
168	8-(2-(дифторметил)піридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0046	0,0112	0,002
169	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0045	0,0066	0,0029
170	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0107	0,0121	0,0232
171	N-((5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метил)ацетамід	0,006	0,0073	0,0265
172	8-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0066	0,0071	0,0044
173	8-(6-циклопропіл-4-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0075	0,0077	0,0152
174	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0047	0,0062	0,0042
175	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метокси-4-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0063	0,0092	0,0034
176	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0059	0,0083	0,0046
177	8-(2,3-диметилпіридин-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0038	0,0044	0,0044
178	4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3-метилбензонітрил	0,0054	0,007	0,0114
179	8-(1-циклопропіл-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0124	0,0161	0,0091
180	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-фтор-3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0073	0,0079	0,0124
181	8-(2-(дифторметил)-3-метилпіридин-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0026	0,006	0,0208
182	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-(фторметил)-3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0031	0,0056	0,0025

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
183	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-фтор-5-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0048	0,0081	0,0106
184	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(5-метил-2-(трифторметил)піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0054	0,0132	0,0777
185	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0044	0,0067	0,0468
186	(2R)-1-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл))-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл) пропан-2-ол	0,0035	0,006	0,0068
187	(2S)-1-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл))-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл) пропан-2-ол	0,0082	0,0125	0,012
188	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1-ізопропіл-5-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0023	0,0038	0,0036
189	2-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл))-5-метил-1H-піразол-1-іл)етанол	0,0042	0,0087	0,0052
190	2-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл))-3-метил-1H-піразол-1-іл)етанол	0,0045	0,0171	0,0025
191	8-(4-(дифторметил)піримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0038	0,0131	0,0344
192	8-(1-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0035	0,0126	0,0104
193	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-(фторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,004	0,013	0,0054
194	8-(2,5-диметилпіридин-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0024	0,007	0,0241
195	8-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0059	0,0116	0,0024
196	8-(6-етокси-4-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0036	0,0082	0,0263
197	8-(6-(дифторметокси)-4-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0022	0,0057	0,0149
198	8-(2-(дифторметил)-5-метилпіридин-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0044	0,0173	0,0078
199	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N,6-триметилпіколінамід	0,0042	0,0072	0,005
200	8-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0075	0,0095	0,003

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
201	8-(2-(дифторметил)-6-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0059	0,0073	0,0036
202	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піридазин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0096	0,0187	0,0206
203	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-7-метил-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0424	0,4385	N/A
204	3-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-2-метилпіридин 1-оксид	0,0106	0,0193	0,0103
205	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піразин-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0073	0,0082	0,0167
206	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0091	0,0095	0,0159
207	Метил-N-(5-фторбензофуран-4-іл)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0795	0,1817	0,0036
208	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(диметиламіно)метил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0062	0,0127	0,0190
209	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(4-метил-піперазин-1-іл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0369	0,0290	0,1179
210	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(1-(піролідин-1-іл)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0185	0,0214	N/A
211	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(6-(4-метил-піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0322	0,0288	N/A
212	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0312	0,0338	N/A
213	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0366	0,0256	N/A
214	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(метил-сульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0374	0,0225	N/A
215	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0203	0,0212	N/A
216	(4-(5-(бензофуран-4-ілметил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл (піролідин-1-іл)метанон	0,1315	0,1834	N/A
217	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-феніл[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,4632	0,1113	N/A
218	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0386	0,0263	N/A
219	8-(4-(диметиламіно)метил)феніл)-N-(5-фтор-бензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0065	0,0068	0,0079
220	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(1-метил-піперидин-4-іл)сульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0141	0,0216	0,4667
221	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-8-(піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0091	0,0095	0,0159
222	8-(4,6-диметилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0117	0,0140	0,0576
223	8-(6-(диметиламіно)метил)-2-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0084	0,0184	0,0014

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
224	8-(6-етил-4-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0015	0,0019	0,0022
225	8-(2-циклопропокси-4-метилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0075	0,0106	0,0045
226	8-(2-етокси-4-метилпіримідин-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0039	0,0050	0,0061
227	(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метанол	0,0061	0,0075	0,0091
228	8-(2-хлор-5-метилпіридин-4-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0082	0,0090	0,0292
229	8-(6-етил-2-метилпіридин-3-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0059	0,0067	0,0027
230	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(2-метокси-3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0129	0,0245	0,0252
231	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(піридин-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0061	0,0060	0,0358
232	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(5-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0062	0,0131	0,0133
233	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0039	0,0115	0,0020
234	(5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метанол	0,0054	0,0112	0,0045
235	8-фтор-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0399	0,0653	0,1918
236	8-(2,4-диметил-1Н-імідазол-1-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0102	0,0232	0,0076
237	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1Н-піразол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0031	0,0100	0,0101
238	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0047	0,0144	0,0179
239	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(4-метил-1Н-піразол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0068	0,0159	0,0382
240	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1Н-імідазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0049	0,0143	0,0014
241	Метил-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл))-8-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0113	0,0300	0,0284
242	5-фтор-4-(((8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-іл)аміно)метил)-2,3-дигідробензофуран-3-ол	0,0138	0,0500	0,0634

Таблиця 3

Пр. #	Назва ІЮПАК	(a) IC ₅₀ (мкМ)	(b) IC ₅₀ (мкМ)	(c) IC ₅₀ (мкМ)
243	5-фтор-4-(((8-(2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-іл)аміно)метил)-2,3-дигідробензофуран-3-ол	0,0154	0,0590	0,0409
244	3-(5-(((5-фтор-3-гідрокси-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-2-метилпіридин 1-оксид	0,0117	0,0389	0,2415
245	8-(1,2-диметил-1Н-імідазол-5-іл)-N-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-амін	0,0672	0,2232	N/A

У Таблиці 4, нижче, приведені значення антипроліферативної активності (значення IC₅₀) у відношенні клітин В-клітинної лімфоми KARPAS422 після 14 днів лікування для наступних прикладів

5

Таблиця 4

Пр. №	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,0004
2	0,0030
3	0,0007
4	0,0003
5	0,0008
6	0,0002
7	0,0030
8	0,0006
9	0,0006
10	0,0174
207	0,0010

Відповідно, було виявлено, що сполуки згідно з даним розкриттям інгібують EED та тому можуть бути використані у лікуванні захворювань або розладів, пов'язаних з EED та PRC2, включаючи, але не обмежуючись ними, дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому, інші лімфоми, лейкоз, множинну мієлому, мезотеліому, рак шлунку, злоскісну паличкоподібну пухлину, гепатоцелюлярний рак, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак жовчної протоки та жовчного міхура, рак сечового міхура, пухлини головного мозку, включаючи нейробластому, гліому, гліобластому та астроцитому, рак шийки матки, рак товстої кишки, меланому, рак ендометрію, рак стравоходу, рак голови та шиї, рак легенів, назофарингеальний рак, рак яєчника, рак підшлункової залози, нирково-клітинний рак, рак прямої кишки, рак щитовидної залози, пухлини паращитовидної залози, пухлини матки та саркоми м'яких тканин, вибрані з рабдоміосаркоми (RMS), саркоми Капоши, синовіальної саркоми, остеосаркоми та саркоми Юінга.

V. ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ ТА КОМБІНАЦІЇ

Сполуки згідно із даним винаходом, як правило, використовуються у формі фармацевтичної композиції (наприклад, сполука згідно із даним винаходом та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій). "Фармацевтично прийнятний носій (розріджувач або ексципієнт)" відноситься до середовищ, звичайно використовуваних у даній галузі техніки для доставки біологічно активних речовин тваринам, зокрема, ссавцям, включаючи звичайно визначені як безпечні (GRAS) розчинники, дисперсійні середовища, покриття, сурфактанти, антиоксиданти, консерванти (наприклад, антибактеріальні агенти, протигрибкові агенти), ізотонічні агенти, агенти, що затримують абсорбцію, солі, консерванти, стабілізатори лікарських засобів, зв'язуючі, буферні агенти (наприклад, малеїнова кислота, винна кислота, молочна кислота, лимонна кислота, оцтова кислота, бікарбонат натрію, фосфат натрію та т.п.), розпушувачі, лубриканти, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та т.п. та їхній комбінації, відомі фахівцям (див., наприклад, Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)). Відповідно до цього винаходу сольвати та гідрати вважають фармацевтичними композиціями, що включають сполуку згідно із даним винаходом та розчинник (тобто сольват) або воду (тобто гідрат).

Склади можуть бути отримані з використанням стандартних процедур розчинення та змішування. Наприклад, лікарську субстанцію (тобто сполука згідно із даним винаходом або стабілізована форма сполуки (наприклад, комплекс із похідною циклодекстрину або іншим відомим агентом комплексоутворення)) розчиняють у підходящому розчиннику у присутності

5 одного або більше ексципієнтів, описаних вище.

Сполуки згідно із цим розкриттям можуть бути введені для будь-якого використання, описаного тут, за будь-якими підходящими засобами, наприклад, перорально, у таких формах як таблетки, капсули (кожна з яких включає склади тривалого вивільнення або розрахованого у часі вивільнення), пігулки, порошки, гранули, еліксири, настойки, суспензії (включаючи

10 наносуспензії, мікросуспензії, висушені розпиленням дисперсії), сиропи та емульсії; під'язичним шляхом; щічним шляхом; парентерально, такими способами як підшкірна, внутрішньовенна, внутрішньом'язова або внутрішньогрудинна ін'єкція або методами інфузії (наприклад, у формі стерильних ін'єктуємих водних або неводних розчинів або суспензій); назально, включаючи введення у носові оболонки, таким шляхом як розпилення інгаляцією; місцево, наприклад, у

15 формі крему або мазі; або ректально, наприклад, у формі супозиторіїв. Вони можуть бути введені індивідуально, але звичайно їх вводять із фармацевтичним носієм, вибраним на основі обраного шляху введення та у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою.

Сполуку згідно з даним винаходом, як правило, формулюють у фармацевтичні лікарські форми, щоб забезпечити легко кероване дозування лікарського засобу та надати пацієнтові

20 витончений та легко керований продукт. Режим введення для сполук згідно з даним розкриттям, звичайно, варіюється залежно від відомих факторів, таких як фармакодинамічні характеристики конкретного агента та спосіб та шлях його введення; вид, вік, стать, стан здоров'я, захворювання та маса тіла реципієнта; характер та масштаби симптомів; вид паралельного лікування; частота лікування; шлях введення, ниркова та печіночна функція пацієнта та бажаний ефект. Сполуки згідно із цим розкриттям можуть бути введені у єдиній добовій дозі, або загальне щоденне дозування може бути введене у розділених дозах два, три або чотири

рази на добу.

У деяких випадках може бути краще вводити сполуку згідно з даним винаходом у комбінації із щонайменше одним додатковим фармацевтичним (або терапевтичним) агентом, таким як інші

30 протиракові агенти, імуномодулятори, антиалергічні агенти, агенти проти нудоти (або протиблювотні засоби), знеболюючі засоби, цитопротекторні агенти та їх комбінації.

Термін "комбінована терапія" відноситься до введення двох або більше терапевтичних агентів для лікування терапевтичного захворювання, розладу або стану, описаного у даному розкритті. Таке введення охоплює спільне введення цих терапевтичних агентів по суті

35 одночасно, наприклад, у єдиній капсулі, що має фіксоване співвідношення активних інгредієнтів. Також таке введення охоплює спільне введення у множинних або окремих контейнерах (наприклад, капсулах, порошках та рідинах) для кожного активного інгредієнту. Сполука згідно з даним розкриттям та додаткові терапевтичні агенти можуть бути введені тим самим шляхом введення або різними шляхами введення. Порошки та/або рідини можуть бути відновлені або

40 розведені до бажаної дози перед введенням. Крім того, таке введення також охоплює використання кожного типу терапевтичного агента послідовним чином, приблизно у той самий час або у різний час. У будь-якому разі, режим лікування забезпечує сприятливі впливи комбінації лікарських засобів у лікуванні станів або розладів, описаних тут.

Звичайні хіміотерапевтичні агенти, які розглядають для використання у комбінованій терапії, включають анастрозол (Arimidex®), бікалутамід (Casodex®), блеоміцин сульфат (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), ін'єкційний бусульфан (Busulfex®), капецитабін (Xeloda®), N4-пентоксикарбоніл-5-дезоксид-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибін (Leustatin®), циклофосфамід (Cytoxan® або Neosar®), цитарабін, цитозин арабінозид (Cytosar-U®), ін'єкція ліпосоми цитарабіну (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (Актиномицин D, Cosmegen), даунорубіцин гідрохлорид (Cerubidine®), ліпосомну ін'єкцію даунорубіцин цитрату (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), доксорубіцин гідрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), етопозид (Vepesid®), флударабін фосфат (Fludara®), 5-фтороурацил (Adrucil®, Efludex®), флутамід (Eulexin®), тезацитибін, гемцитабін (дифтордезоксидцитидин),

55 гідроксисечовина (Hydrea®), ідарубіцин (Idamycin®), іфосфамід (IFEX®), іринотекан (Camptosar®), L-аспарагіназа (ELSPAR®), лейковорин кальцій, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), мітоксантрон (Novantrone®), мілотарг, паклітаксел (Taxol®), наб-паклітаксел (Abraxane®), Фінікс (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатин, поліфепрозан 20 з імплантатом кармустину (Gliadel®), тамоксифен цитрат (Nolvadex®),

теніпозид (Vumon®), 6-тіогуанін, тіотепа, тирапазамін (Tirazone®), топотекан гідрохлорид для ін'єкції (Nuscampin®), вінбластин (Velban®), вінкрисдин (Oncovin®) та вінорелбін (Navelbine®).

Особливо цікаві протиракові агенти для комбінацій зі сполуками згідно з даним розкриттям включають:

5 Інгібітори циклін-залежної кінази (CDK): (Chen, S. et al., Nat Cell Biol., 12(11):1108-14 (2010); Zeng, X. et al., Cell Cycle, 10(4):579-83 (2011)) алоізін А; алвоцидид (також відомий як флавопіридол або HMR-1275, 2-(2-хлорфеніл)-5,7-дигідрокси-8-[(3S, 4R)-3-гідрокси-1-метил-4-піперидиніл]-4-хроменон, та описаний у патенті США № 5,621,002); кризотиніб (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-хлорфеніл)-5,7-дигідрокси-8-[(2R, 3S)-2-(гідроксиметил)-1-метил-3-піролідиніл]-4Н-1-бензопіран-4-он гідрохлорид (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-Метил-5-[[2-[5-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл]-4-піридиніл]окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-1Н-бензімідазол-2-амін (RAF265, CAS 927880-90-8); індисулам (E7070); росковітин (CUC202); 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіно)-8-Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он гідрохлорид (PD0332991); динацикліб (SCH727965); N-[5-[[5-трет-бутилоксазол-2-іл)метил]тіо]тіазол-2-іл]піперидин-4-карбоксамід (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[9-Хлор-7-(2,6-дифторфеніл)-5Н-піримідо[5,4-d][2]бензазепін-2-іл]аміно]-бензойна кислота (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-1Н-індазол-5-іл]-N-етил-4-метил-3-піридинметанамін (AG-024322, CAS 837364-57-5); N-(піперидин-4-іл)амід 4-(2,6-дихлорбензоіламіно)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-Метил-1-(1-метилетил)-1Н-імідазол-5-іл]-N-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-піримідинамін (AZD5438, CAS 602306-29-6); палбоцикліб (PD 0332991); та (2R, 3R)-3-[[2-[[3-[S(R)]-S-циклопропілсульфонімідоіл]-феніл]аміно]-5-(трифторметил)-4-піримідиніл]окси]-2-бутанол (BAY 10000394).

25 Інгібітори кінази контрольної точки (CHK): (Wu, Z. et al., Cell Death Differ., 18(11):1771-9 (2011)) 7-Гідроксистауроспорин (UCN-01); 6-Бром-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-5-(3R)-3-піперидиніл-піразоло[1,5-а]піримідин-7-амін (SCH900776, CAS 891494-63-6); N-[(S)-піперидин-3-іл]амід 5-(3-Фторфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[(3S)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-ил]аміно]-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-6-хлорхінолін-2(1Н)-он (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-амінодактиноміцин (7-AAD), ізогранулатимід, дебромгіменіалдизин; N-[5-Бром-4-метил-2-[(2S)-2-морфолінілметокси]-феніл]-N'-(5-метил-2-піразиніл)сечовина (LY2603618, CAS 911222-45-2); сульфорафан (CAS 4478-93-7, 4-Метилсульфінілбутиловий ефір ізороданової кислоти); 9,10,11,12-тетрагідро-9,12-епокси-1Н-дііндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]піроло[3,4-і][1,6]бензодіазоцин-1,3(2Н)-діон (SB 218078, CAS 135897-06-2); та TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL), та CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrrqr); та (αR)-α-аміно-N-[5,6-дигідро-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-оксо-1Н-піроло[4,3,2-ef][2,3]бензодіазепін-8-іл]-циклогексанацетамід (PF-0477736).

35 Інгібітори протеїнкінази В (PKB) або АКТ: (Rojanasakul, Y., Cell Cycle, 12(2):202-3 (2013); Chen B. et al., Cell Cycle, 12(1):112-21 (2013)) 8-[4-(1-аміноциклобутил)феніл]-9-феніл-1,2,4-триазоло[3,4-і][1,6]нафтиридин-3(2Н)-он (МК 2206, CAS 1032349-93-1); перифосин (KRX0401); 4-додецил-N-1,3,4-тіадіазол-2-іл-бензолсульфонамід (PHT-427, CAS 1191951-57-1); 4-[2-(4-аміно-1,2,5-оксадіазол-3-іл)-1-етил-7-[(3S)-3-піперидиніл-метокси]-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-іл]-2-метил-3-бутин-2-ол (GSK690693, CAS 937174-76-0); 8-(1-гідроксиетил)-2-метокси-3-[(4-метоксифеніл)метокси]-6Н-добензо[b, d]піран-6-он (паломід 529, P529 або SG-00529); трицирбін (6-аміно-4-метил-8-(β-D-рибофуранозил)-4Н, 8Н-піроло[4,3,2-de]піримідо[4,5-с]піридазин); (αS)-α-[[[5-(3-Метил-1Н-індазол-5-іл)-3-піридиніл]окси]метил]-бензолетанамін (A674563, CAS 552325-73-2); 4-[метил(4-хлорофеніл)-1-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-піперидинамін (CST128930, CAS 885499-61-6); 4-4-(4-хлорофеніл)[4-(1Н-піразол-4-іл)феніл]-піперидин (AT7867, CAS 857531-00-1); та архексин (RX-0201, CAS 663232-27-7).

50 Інгібітори C-RAF: (Chang, C. et al., Cancer Cell, 19(1):86-100 (2011)) сорафеніб (Nexavar®); 3-(Диметиламіно)-N-[3-[(4-гідроксибензоіл)аміно]-4-метилфеніл]-бензамід (ZM336372, CAS 208260-29-1); та 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-[(3,4-дигідро-3-метил-4-оксо-6-хіназолініл)аміно]-4-метилфеніл]-бензамід (AZ628, CAS 1007871-84-2).

55 Інгібітори фосфоінозитид-3-кінази (PI3K): (Gonzalez, M. et al., Cancer Res., 71(6): 2360-2370 (2011)) 4-[2-(1Н-індазол-4-іл)-6-[[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]метил]тіено[3,2-Н]піримідин-4-іл]морфолін (також відомий як GDC 0941 та описаний у публікаціях PCT WO09/036082 та WO09/055730); 2-Метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хінолін-3-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]феніл]пропіонітрил (також відомий як BEZ235 або NVP-BEZ 235 та описаний у публікації PCT WO06/122806); 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін (також відомий як BKM120 або NVP-BKM120 та описаний у Публікації PCT № WO2007/084786); 60 тозасертіб (VX680 або МК 0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-Піридиніл)-6-хінолініл]метилен]-

- 2,4-тіазолідиндіон (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E, 4S, 4aR, 5R, 6aS, 9aR)-5-(ацетилокси)-1-[(ди-2-пропеніламіно)метилен]-4,4a, 5,6,6a, 8,9,9a-октагідро-11-гідрокси-4-(метоксиметил)-4a, 6a-диметил-циклопента[5,6]нафто[1,2-с]піран-2,7,10(1H)-трион (PX866, CAS 502632-66-8); 8-Феніл-2-(морфолін-4-іл)-хромен-4-он (LY294002, CAS 154447-36-6); 2-аміно-8-етил-4-метил-6-
- 5 (1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (SAR 245409 або XL 765); 1,3-дигідро-8-(6-метокси-3-піридиніл)-3-метил-1-[4-(1-піперазиніл)-3-(трифторметил)феніл]-2H-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он, (2Z)-2-бутендіоат (1:1) (BGT 226); 5-Фтор-3-феніл-2-[(1S)-1-(9H-пурин-6-іламіно)етил]-4(3H)-хіназолінон (CAL101); 2-аміно-N-[3-[N-[3-[(2-хлор-5-метоксифеніл)аміно]хіноксалін-2-іл]сульфамойл]феніл]-2-метилпропанамід (SAR 245408 або XL 147); та (S)-Піролідин-1,2-дикарбонової кислоти 2-амід 1-[(4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-етил)-піридин-4-іл]-тіазол-2-іл)-амід] (BYL719).
- Інгібітори BCL-2: (Béguelin, W. et al., *Cancer Cell*, 23(5):677-92(2013)) 4-[4-[[2-(4-хлорофеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл]метил]-1-піперазиніл]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілтіо)метил]пропіл]аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]-сульфоніл]бензамід (також відомий як ABT 263 та описаний у публікації PCT WO09/155386); тетрочарцин А; антимицин; Госсипол ((-) BL 193); обатоклак; Етил-2-аміно-6-циклопентил-4-(1-ціано-2-етокси-2-оксоетил)-4H-хромон-3-карбоксилат (HA14-1); Облімерсен (G3139, Genasense®); Вак ВНЗ пептид; (-)-Госсипол оцтова кислота (AT 101); 4-[4-[(4'-Хлор[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1-піперазиніл]-N-[[4-[[[(1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілтіо)метил]пропіл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]-бензамід (ABT 737, CAS 852808-04-9); та навітоклакс (ABT 263, CAS 923564-51-6).
- Інгібітори мітоген-активованої протеїнкінази (MEK): (Chang, C. J. et al., *Cancer Cell*, 19(1):86-100 (2011)) XL-518 (також відомий як GDC-0973, Cas No. 1029872-29-4, доступний від ACC Corp.); селуметиніб (5-[[4-бром-2-хлорфеніл]аміно]-4-фтор-N-(2-гідроксиетокси)-1-метил-1H-бензімідазол-6-карбоксамід, також відомий як AZD6244 або ARRY 142886, описаний у публікації PCT № WO2003077914); беніметиніб (2-гідроксиетокси)амід (6-(4-бром-2-фторфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти, також відомий як MEK162, CAS 1073666-70-2, описаний у публікації PCT № WO2003077914); 2-[(2-Хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-(циклопропілметокси)-3,4-дифтор-бензамід (також відомий як CI-1040 або PD184352 та описаний у публікації PCT № WO2000035436); N-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-бензамід (також відомий як PD0325901 та описаний у публікації PCT № WO2002006213); 2,3-біс[аміно[(2-амінофеніл)тіо]метилен]-бутандинітрил (також відомий як U0126 та описаний у Патенті США № 2,779,780); N-[3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6-метоксифеніл]-1-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]-циклопропансульфонамід (також відомий як RDEA119 або BAY869766 та описаний у публікації PCT № WO2007014011); (3S, 4R, 5Z, 8S, 9S, 11E)-14-(Етиламіно)-8,9,16-тригідрокси-3,4-диметил-3,4,9,19-тетрагідро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-діон] (також відомий як E6201 та описаний у публікації PCT № WO2003076424); 2'-аміно-3'-метоксифлавоон (також відомий як PD98059, доступний від Biaffin GmbH & Co., KG, Німеччина); вемурафеніб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H, 8H)-діон (TAK-733, CAS 1035555-63-5); пімасертиб (AS 703026, CAS 1204531-26-9); траметиніб диметилсульфоксид (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксиетокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід (AZD 8330); та 3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксиетокси)-5-[(3-оксо-[1,2]оксазинан-2-іл)метил]бензамід (CN 4987655 або Ro 4987655).
- Інгібітори ароматази: (Pathiraja, T. et al., *Sci. Transl. Med.*, 6(229):229 ra41 (2014)) ексеместан (Aromasin®); летрозол (Femara®); та анастрозол (Arimidex®).
- Інгібітори топоізомерази II: (Bai, J. et al., *Cell Prolif.*, 47(3):211-8 (2014)) Етопозид (VP-16 та Етопозид фосфат, Toposar®, VePesid® та Etopophos®); теніпозид (VM-26, Vumon®); та тафлупозид.
- Інгібітори SRC: (Hebbard, L., *Oncogene*, 30(3):301-12 (2011)) дасатиніб (Sprycel®); саракатиніб (AZD0530, CAS 379231-04-6); босутиніб (SKI 606, CAS 380843-75-4); 5-[4-[2-етокси(4-морфолініл)]феніл]-N-(фенілметил)-2-піридинацетамід (KX2-391, CAS 897016-82-9); та 4-(2-Хлор-5-метоксианіліно)-6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хіназолін (AZM475271, CAS 476159-98-5).
- Інгібітори гістон деацетилази (HDAC): (Yamaguchi, J. et al., *Cancer Sci.*, 101(2):355-62 (2010)) воинонстат (Zolinza®); ромідепсин (Istodax®); треіхостатин (TSA); оксамфлатин; воринонстат (Zolinza®, субероїланілід гідроксамова кислота); піроксамід (субероїл-3-амінопіридинамід гідроксамова кислота); Трапоксин (RF-1023A); Трапоксин В (RF-10238); цикло[(αS, 2S)-α-аміно-η-оксо-2-оксираноктаноїл-О-метил-D-тирозил-L-ізолейцил-L-пропіл] (Cyl-1); цикло[(αS, 2S)-α-аміно-η-оксо-2-оксираноктаноїл-О-метил-D-тирозил-L-ізолейцил-(2S)-2-піперидинкарбоніл](Cyl-
- 60

2); циклічний[L-аланіл-D-аланіл-(2S)- η -оксо-L- α -амінооксираноктанол-D-проліл] (НС-токсин); цикло[(α S, 2S)- α -аміно- η -оксо-2-оксираноктанол-D-фенілаланіл-L-лейцил-(2S)-2-піперидинкарбоніл] (WF-3161); хламідозин ((S)-циклічний(2-метилаланіл-L-фенілаланіл-D-проліл- η -оксо-L- α -амінооксираноктанол); апіцидин (цикло(8-оксо-L-2-амінодеканол-1-метокси-
5 L-триптофил-L-ізолейцил-D-2-піперидинкарбоніл); ромідепсин (Istodax®, FR 901228); 4-Фенілбутират; спірухостатин А; мілпроїн (Вальпроєва кислота); ентинонат (MS 275, N-(2-амінофеніл)-4-[N-(піридин-3-іл-метоксикарбоніл)-амінометил]-бензамід); та депудецин (4,5:8,9-діангідро-1,2,6,7,11-пентадезоксид-трео-D-ідо-ундека-1,6-дієнітол).

Протипухлинні антибіотики: (Bai, J. et al., Cell Prolif., 47(3):211-8 (2014)) Доксорубіцин (Adriamycin® та Rubex®); блеоміцин (Ienoxane®); даунорубіцин (даунорубіцин гідрохлорид, дауноміцин, та рубідоміцин гідрохлорид, Cerubidine®); ліпосомальний даунорубіцин (даунорубіцин цитратна ліпосома, DaunoXome®); Мітоксантрон (DHAD, Novantrone®); епірубіцин (Elevance™); ідарубіцин (Idamycin®, Idamycin PFS®); Мітоміцин С (Mutamycin®); гелданаміцин; гербіміцин; равідоміцин; та дезацетилравідоміцин.

15 Деметилючі агенти: (Musch, T. et al., PLoS One, (5):e10726 (2010)) 5-азацитидин (Vidaza®); та децитабін (Dacogen®).

Антиестрогени: (Bhan, A. et al., J Mol Biol., S0022-2836(14)00373-8 (2014)) Тамоксифен (Novaldex®); тореміфен (Fareston®); та фулвестрант (Faslodex®).

Деякі пацієнти можуть мати алергійні реакції на сполуки згідно з даним винаходом та/або інший протираковий агент(и) під час або після введення; тому антиалергічні агенти часто вводять для зменшення ризику алергійної реакції. Підходящі антиалергічні агенти включають кортикостероїди (Knutson, S., et al., Plos One, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), такі як дексаметазон (наприклад, Decadron®), беклометазон (наприклад, Beclovent®), гідрокортизон (також відомий як кортизон, гідрокортизон сукцинат натрію, гідрокортизон фосфат натрію та що випускається під товарними знаками Ala-Cort®, гідрокортизон фосфат, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® та Lanacort®), преднізолон (що випускається під товарними знаками Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® та Prelone®), преднізон (що випускається під товарними знаками Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® та Orasone®), метилпреднізолон (також відомий як 6-метилпреднізолон, метилпреднізолон ацетат, метилпреднізолон сукцинат натрію, що випускається під товарними знаками Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® та Solu-Medrol®); антигістаміни, такі як дифенілгідрамін (наприклад, Benadryl®), гідроксизин та ципрогептадин; та бронхолітичні засоби, такі як агоністи бета-адренергічних рецепторів, альбутерол (наприклад, Proventil®) та тербуталін (Brethine®).

Особливо цікаві імуномодулятори для комбінацій зі сполуками згідно з даним розкриттям включають один або більше із наступних засобів: активатор костимулюючої молекули або інгібітор імунної молекули контрольної точки (наприклад, один або декілька інгібіторів PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 або CTLA4) або будь-яка комбінація цих засобів.

У деяких варіантах здійснення імуномодулятор є активатором костимулюючої молекули. У одному варіанті здійснення агоніст костимулюючої молекули вибирають із агоністу (наприклад, агоністичного антитіла або його антиген-зв'язуючий фрагмент або розчинний білок злиття) ліганду OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkr80, CD160, B7-H3 або CD83.

У деяких варіантах здійснення імуномодулятор є інгібітором імунної молекули контрольної точки. У одному варіанті здійснення імуномодулятор є інгібітором PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 та/або TGFR бета. У одному варіанті здійснення інгібітор імунної молекули контрольної точки інгібує PD-1, PD-L1, LAG 3, TIM-3 або CTLA4 або будь-яку їх комбінацію. Термін "інгібування" або "інгібітор" включає зменшення певного параметру, наприклад, активності, даної молекули, наприклад, інгібітор імунної молекули контрольної точки. Наприклад, інгібування активності, наприклад, активності PD-1 або PD-L1 на щонайменше 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % або більше охоплюється цим терміном. Таким чином, інгібування не обов'язково повинне становити 100 %.

Деякі пацієнти можуть мати нудоту протягом та після введення сполуки згідно з даним винаходом та/або іншого протиракового агенту(ів); тому протиблювотні засоби використовуються для запобігання нудоті (верхній відділ шлунку) та блювоти. Підходящі протиблювотні засоби включають апрепітант (Emend®), ондансетрон (Zofran®), гранісетрон HCl (Kytril®), лоразепам (Ativan®), дексаметазон (Decadron®), прохлорперазин (Compazine®), казопітант (Rezonic® та Zunrisa®) та їх комбінації.

Лікування для полегшення болю, що виникає під час періоду лікування, часто пропонується

для створення більш комфортних умов для пацієнта. Часто використовуються звичайні анальгезивні засоби, що відпускаються без рецепта, такі Tylenol®. Однак опіоїдні анальгетики, такі як гідрокодон/парацетамол або гідрокодон/ацетамінофен (наприклад, Vicodin®), морфій (наприклад, Astramorph® або Avinza®), оксикодон (наприклад, Oxycotin® або Percocet®), оксиморфон гідрохлорид (Oprana®) та фентаніл (наприклад, Duragesic®) також можуть бути використані у випадку помірного або сильного болю.

Щоб захистити нормальні клітини від токсичності лікування та обмежити токсичність відносно органу, цитопротекторні агенти (такі як нейропротектори, акцептори вільних радикалів, кардіопротектори, нейтралізатори транссудації антрацикліну, поживні речовини і т.п.) можуть використовуватися як додаткова терапія. Підходящі цитопротекторні агенти включають аміфостин (Ethyol®), глутамін, димесна (Tavocept®), месна (Mesnex®), дексразоксан (Zinecard® або Totect®), ксаліпроден (Xarfil®) та лейковорин (також відомий як лейковорин кальцію, цитрофорум-фактор та формілтетрагідрофолієва кислота).

Структура активних сполук, ідентифікованих під кодовими номерами, універсальними або товарними найменуваннями, може бути взята з актуального видання стандартного компендіуму "The Merck Index" або з баз даних, наприклад, Patents International (наприклад, IMS World Publications).

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що включають щонайменше одну сполуку згідно з даним винаходом (наприклад, сполуку згідно з даним винаходом) або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм, що підходять для введення людині або тварині, індивідуально або разом з іншими протираковими агентами.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способів лікування людини або тварин, що страждають на клітинне проліферативне захворювання, таке як рак. Даний винахід відноситься до способів лікування людини або тварини, що включають введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом (наприклад, сполуки згідно з даним винаходом) або її фармацевтично прийнятної солі, індивідуально або у комбінації з іншими протираковими агентами.

Зокрема, композиції або формулюють разом у формі терапевтичної комбінації, або вводять окремо.

У комбінованій терапії для лікування злоякісного захворювання сполука згідно з даним розкриттям та інший протираковий агент(и) можуть бути введені одночасно, паралельно або послідовно без певних часових обмежень, причому таке введення забезпечує терапевтично ефективні рівні обох сполук у організмі пацієнта.

У кращому варіанті здійснення сполуку згідно з даним розкриттям та інший протираковий агент(и) звичайно вводять послідовно у будь-якому порядку шляхом інфузії або перорально. Режим введення може варіюватися залежно від стадії захворювання, фізичної підготовки пацієнта, профілів безпеки індивідуальних лікарських засобів та переносимості індивідуальних лікарських засобів, а також інших критеріїв, відомих лікареві та практикуючому(им) фахівцеві(ям), що вводять(ять) комбінацію. Сполука згідно з даним винаходом та інший протираковий агент(и) можуть бути введені протягом хвилин, годин, днів або навіть тижнів одна після іншого відокремлено залежно від певного циклу, використовуюваного для лікування. Крім того, цикл може включати введення одного лікарського засобу частіше, ніж іншого під час циклу лікування та у різних дозах при кожному введенні лікарського засобу.

У іншому аспекті даний винахід, як розкрито тут, відноситься до наборів, що включають одну або більше сполук згідно з даним винаходом та партнера по комбінації. Репрезентативні набори включають (а) сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) щонайменше один партнер по комбінації, наприклад, як позначено вище, причому такий набір може включати вставку або інше маркування, включаючи вказівки щодо введення.

Сполука згідно з даним винаходом може також використовуватися переважно у комбінації з відомими терапевтичними способами, наприклад, введенням гормонів або особливо опроміненням. Сполука згідно з даним винаходом може, зокрема, використовуватися як радіосенсибілізатор, особливо для лікування пухлин, що демонструють погану чутливість до променевої терапії.

У іншому аспекті даний винахід, як розкрито тут, відноситься до наборів, що включають одну або більше сполук згідно з даним розкриттям та партнера по комбінації. Репрезентативні набори включають (а) сполуку згідно з даним розкриттям або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) щонайменше один партнер по комбінації, наприклад, як позначено вище, причому такий набір може включати вставку або інше маркування, включаючи вказівки щодо введення.

У комбінованій терапії відповідно до винаходу сполука згідно з даним розкриттям та інший

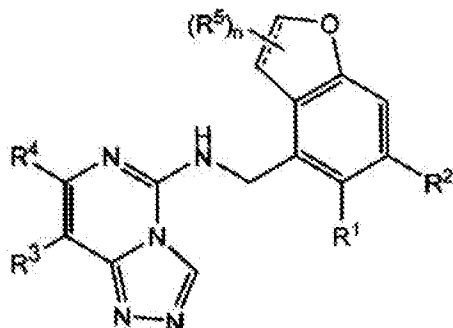
терапевтичний агент можуть бути отримані та/або складені тим самим або різними виробниками. Крім того, сполука згідно з даним винаходом та інший терапевтичний (або фармацевтичний) агент можуть бути об'єднані у комбіновану терапію: (i) до поставки продукту комбінації лікарям (наприклад, у випадку набору, що включає сполуку відповідно до винаходу та інший терапевтичний агент); (ii) самим лікарем (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) у самому пацієнті, наприклад, під час послідовного введення сполуки відповідно до винаходу та іншого терапевтичного агента.

Сполуки згідно з даним розкриттям також можуть бути використані як стандартні або референсні сполуки, наприклад, як стандарт якості або контролю, у аналізах або тестах, що включають EED та/або PRC2. Такі сполуки можуть знаходитися у комерційному наборі, наприклад, для використання у фармацевтичному дослідженні, що включає мієлопероксидазну активність. Наприклад, сполука згідно з даним розкриттям може використовуватися як референсна сполука у тесті для порівняння її відомої активності зі сполукою з невідомою активністю. Це гарантувало б експериментаторів, що тест виконувався належним чином, та забезпечило підставу для порівняння, особливо якщо тестована сполука була похідною референсної сполуки. При розробці нових тестів або протоколів, сполуки згідно з даним розкриттям можуть використовуватися для тестування їх ефективності. Сполуки згідно з даним розкриттям можуть також використовуватися у діагностичних тестах, що включають EED та/або PRC2.

Фармацевтична композиція (або склад) для нанесення може бути упакована безліччю шляхів залежно від способу, використовуваного для введення лікарського засобу. Звичайний виріб включає контейнер, що містить фармацевтичну сполуку у відповідній формі. Підходящі контейнери відомі фахівцям та включають такі матеріали як пляшки (пластмасові та скляні), пакетики, ампули, поліетиленові пакети, металеві циліндри та т.п. Контейнер може також включати захищений від несанкціонованого використання пристрій для запобігання несанкціонованого доступу до вмісту пакета. Крім того, контейнер має етикетку, що описує вміст контейнера. Етикетка може також включати відповідні попередження.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

\equiv позначає простий зв'язок або подвійний зв'язок;

R¹ та R² незалежно позначають H або галоген;

R³ незалежно вибраний з: галогену, фенілу та 5-6-членного гетероарилу, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначені феніл та гетероарил заміщені 0-3 R^{3A};

кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, -(O)_m-(C₁-C₆алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆галогеналкокси, R^{3C}, -OR^{3C}, -C(=O)R^{3D}, NR^{3E}R^{3F}, -C(=O)NR^{3E}R^{3F}, -NHC(=O)R^{3D}, -S(=O)₂R^{3D}, -S(=O)₂NR^{3E}R^{3F}, -NHS(=O)₂(C₁-C₄алкілу) та -CR^{3C}R^{3E}R^{3G};

R^{3B} незалежно вибраний з: OH, NR^eR^f, C₁-C₄алкокси, -C(=O)NR^eR^f, -S(=O)₂(C₁-C₄алкілу), -NHC(=O)(C₁-C₄алкілу) та 5-6-членного гетероциклоалкілу, що включає атоми вуглецю та 1-2 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначений гетероциклоалкіл заміщений 0-2 R^c;

кожен R^{3C} незалежно вибраний з: C₃-C₆циклоалкілу, фенілу та 4-7-членного гетероциклу, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому кожна група заміщена 0-2 R^c;

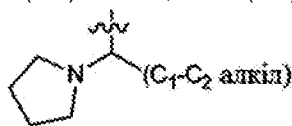
кожен R^{3D} незалежно вибраний з: C₁-C₄алкілу та R^{3C};

R^{3E} та R^{3G} , у кожному випадку, незалежно вибрані з: H та C_1 - C_4 алкілу;
кожен R^{3F} незалежно вибраний з: H та C_1 - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 R^d ;
 R^4 незалежно вибраний з: H, галогену та C_1 - C_4 алкілу;
 R^5 незалежно вибраний з: OH та C_1 - C_4 алкілу;

- 5 кожен R^a незалежно вибраний з: H, $\rightarrow O$, C_1 - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкілу), $-CO_2(C_1$ - C_4 алкілу), C_3 - C_6 циклоалкілу та бензилу;
 R^b незалежно вибраний з: галогену, OH та C_1 - C_4 алкокси;
кожен R^c незалежно вибраний з: $=O$, галогену, OH, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси та C_1 - C_4 галогеналкокси;
10 R^d незалежно вибраний з: OH та NR^eR^f ;
 R^e та R^f , у кожному випадку, незалежно вибрані з: H та C_1 - C_4 алкілу;
кожен p незалежно вибраний з 0, 1 та 2; та
 m та n , у кожному випадку, незалежно вибрані з 0 та 1.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, у якій:

- 15 кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, $-(O)_m$ - $(C_1$ - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 галогеналкокси, R^{3C} , $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NHR^{3F}$, $-NHS(=O)_2(C_1$ - C_4 алкілу), $-O$ - C_3 - C_6 циклоалкілу та



- 20 R^a незалежно вибраний з: H, $\rightarrow O$, C_1 - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкілу), $-CO_2(C_1$ - C_4 алкілу) та C_3 - C_6 циклоалкілу;
 R^4 позначає H;
 m незалежно вибраний з 0 та 1; та
 $n=0$.

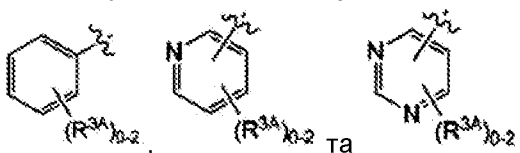
3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або п. 2, у якій:

- 25 R^1 незалежно позначає H або F;
 R^2 позначає H; та
 R^3 незалежно вибраний з: фенілу та 6-членного гетероарилу, що включає атоми вуглецю та 1-2 гетероатоми, вибрані з N та NR^a ; причому зазначені феніл та гетероарил заміщені 0-3 R^{3A} .

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, у якій:

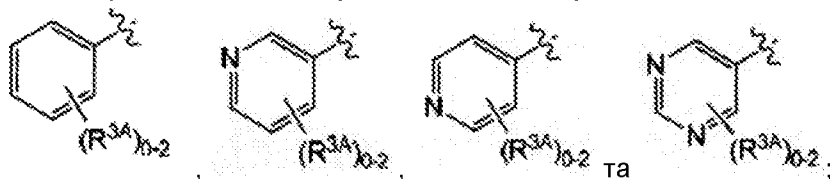
- 30 R^3 незалежно вибраний з: фенілу, піридилу, піримідилу, піридазинілу та піразинілу; причому кожна група заміщена 0-3 R^{3A} .

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, у якій:

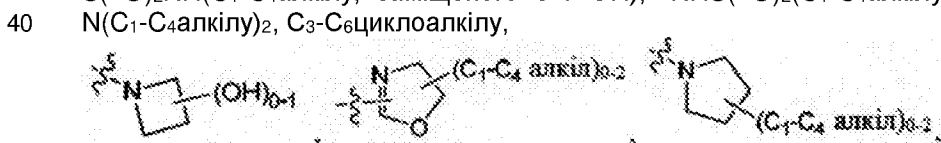


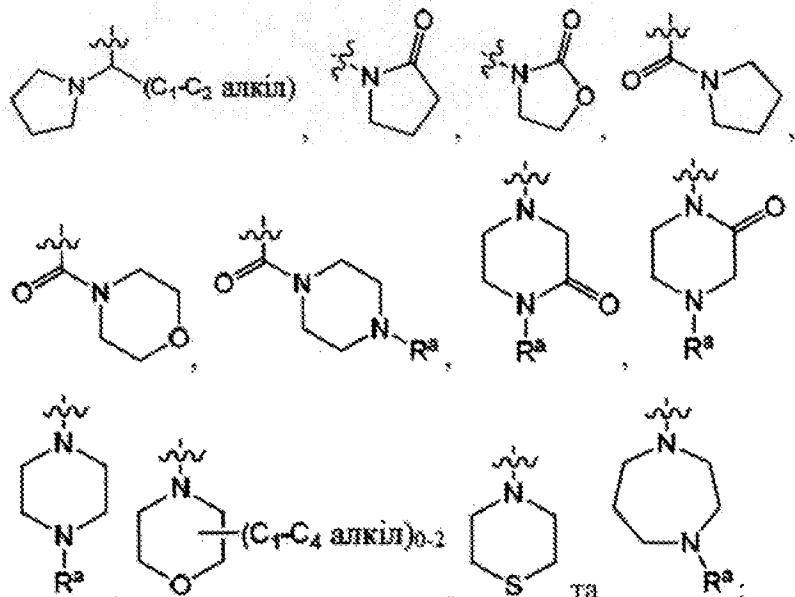
R^3 незалежно вибраний з:

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, у якій:



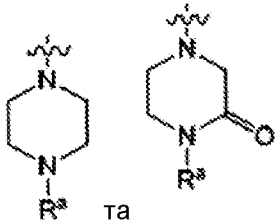
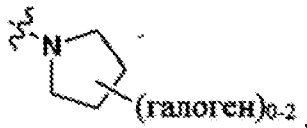
- 35 R^3 незалежно вибраний з:
кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN, $-(O)_m$ - $(C_1$ - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 R^{3B}), C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкілу), $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкілу) $_2$, $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкіл)(CH_2) $_2N(C_1$ - C_4 алкілу) $_2$, $-CH_2NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкілу), $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NH(C_1$ - C_4 алкілу, заміщеного 0-1 OH), $-NHS(=O)_2(C_1$ - C_4 алкілу), NH_2 , $-NH(C_1$ - C_4 алкілу), $-N(C_1$ - C_4 алкілу) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкілу,





R^{3B} незалежно вибраний з: OH , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси}$, -

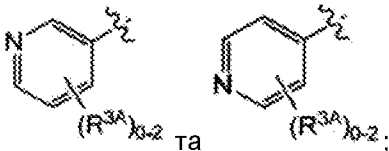
5 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$,



R^{3D} незалежно вибраний з: $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл}$ та 1H-піперидин-4-іл; та кожен R^a незалежно вибраний з: H , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$ та $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$.

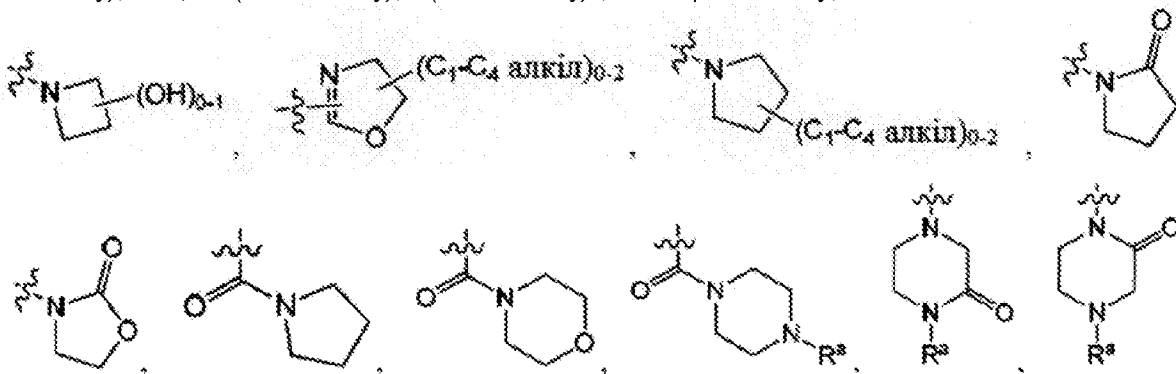
7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-6, у якій:

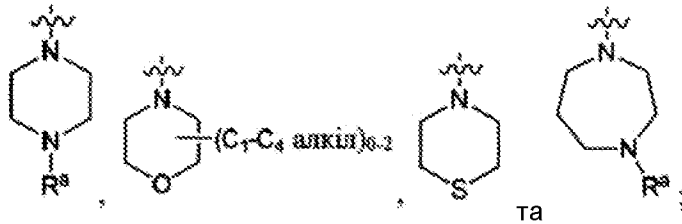
10 R^3 незалежно вибраний з:



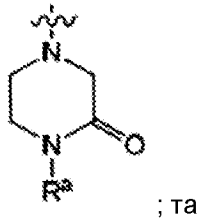
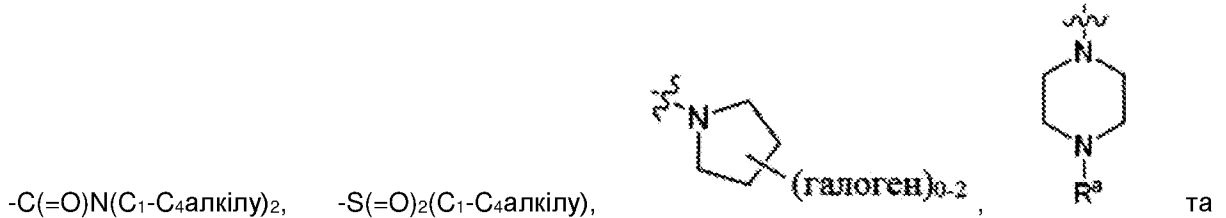
кожен R^{3A} незалежно вибраний з: галогену, CN , $-(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$, заміщеного 0-1 R^{3B} , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{галогеналкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{галогеналкокси}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})_2$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$,

15



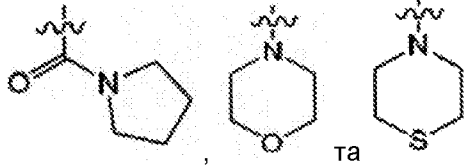


R^{3B} незалежно вибраний з: OH, N(C₁-C₄алкілу)₂, C₁-C₄алкокси,



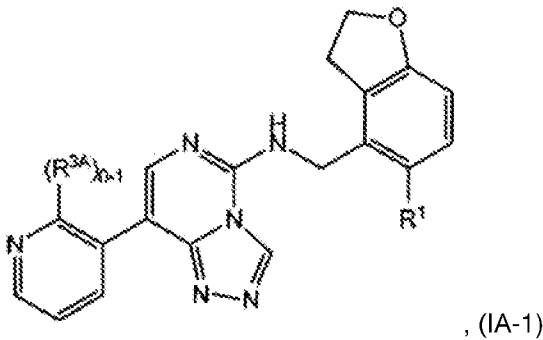
5 кожен R^a незалежно вибраний з: H, C₁-C₄алкілу, -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₄алкілу) та -CO₂(C₁-C₄алкілу).

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-7, у якій: кожен R^{3A} незалежно вибраний з: F, Cl, CH₃, -CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, NH₂, циклопропілу,



10

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-8, причому зазначена сполука має Формулу (IA-1):



або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

15

R¹ незалежно позначає H або F; та

R^{3A} незалежно вибраний з: F, CH₃, -CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃ та -OCH₃.

10. Сполука за п. 1 або п. 2, у якій:

R¹ незалежно позначає H або F;

R² позначає H;

20

R³ позначає незалежно 5-членний гетероарил, що включає атоми вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з N, NR^a, O та S(O)_p; причому зазначений гетероарил заміщений 0-3 R^{3A}; та

R^a незалежно вибраний з: H, C₁-C₄алкілу, заміщеного 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₄алкілу), -CO₂(C₁-C₄алкілу), C₃-C₆циклоалкілу та бензилу.

11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1, 2 або 10, у якій:



R³ незалежно вибраний з:

та



12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-11, у якій:

R¹ позначає F.

5 13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де зазначена сполука вибрана з:

1	8-(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
2	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
3	8-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
4	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
5	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метокси-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
6	8-(6-циклопропіл-2-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
7	(3-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метанолу
8	8-(2-циклопропіл-4-метилпіримідин-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
9	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-ізопропокси-4-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
10	3-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-1-оксиду
11	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-((диметиламіно)метил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
12	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
13	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-феніл[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
14	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(1-(піролідин-1-іл)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
15	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N-диметилбензолсульфонамід
16	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
17	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
18	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
19	N-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)метансульфонамід
20	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
21	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
22	8-(4-(диметиламіно)метил)феніл-N-((2-метил-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
23	8-(4-(диметиламіно)метил)феніл-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну

24	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
25	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
26	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
27	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(3-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
28	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
29	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(піперидин-4-ілсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
30	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
31	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
32	8-(2-хлорфеніл)-N-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
33	N-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-2-фторфеніл)метансульфонамід
34	2-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-1Н-піразол-1-іл)етанолу
35	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(2-(диметиламіно)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
36	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
37	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
38	2-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феноксі)етанолу
39	N-(2-фтор-4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)метансульфонамід
40	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-(2-гідроксіетил)бензолсульфонамід
41	(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)(піперазин-1-іл)метанону
42	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N-диметилбензамід
43	3-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N-диметилбензамід
44	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
45	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
46	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(1-(піролідин-1-іл)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
47	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
48	8-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
49	4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N,2-триметилбензамід
50	8-(4-хлорпіридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
51	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
52	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну

53	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(2-(диметиламіно)етил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
54	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
55	4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N-диметилбензаміду
56	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
57	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
58	8-(6-аміно-4-фторпіридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
59	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
60	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
61	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
62	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піколінонітрилу
63	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
64	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
65	8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
66	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-(2-метоксіетил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
67	2-(4-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)етанолу
68	(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)(морфоліно)метанону
69	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-морфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
70	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
71	8-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
72	(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанону
73	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-метил-6-морфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
74	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(2,6-диметилморфоліно)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
75	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(2-(метилсульфоніл)етокси)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
76	8-(4-амінопіридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
77	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
78	8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
79	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-метилпіколінамідю
80	(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)(піролідин-1-іл)метанону
81	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-тіоморфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну

82	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
83	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(метоксиметил)-5-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
84	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етанолу
85	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
86	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(2-метоксіетил)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
87	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-3-іл)піролідин-2-ону
88	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-(диметиламіно)піримідин-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
89	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(3-(2-(диметиламіно)етил)феніл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
90	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
91	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-тіоморфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
92	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-морфолінопіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
93	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піколінонітрилу
94	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-фторфеніл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
95	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N-диметилпіколінамід
96	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(2-метилпіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
97	метил-4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату
98	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-(3-(метилсульфоніл)пропокси)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
99	2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)пропан-2-олу
100	8-(6-(2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)етил)піридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
101	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
102	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-(2-(диметиламіно)етил)-N-метилпіколінамід
103	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-метил-6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
104	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-2-ону
105	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3-метилпіридин-2-іл)піперазин-2-ону
106	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-(2-(метилсульфоніл)етокси)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
107	4-(2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етил)піперазин-1-карбальдегід
108	1-(4-(2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етил)піперазин-1-іл)етанолу
109	4-(2-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)етил)піперазин-2-ону
110	2-(4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)етанолу

111	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-фтор-6-(метиламіно)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
112	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(диметиламіно)-4-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
113	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)-1,4-діазепан-1-карбальдегіду
114	5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N-етилпіколінамід
115	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-фторпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
116	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
117	3-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)оксазолідин-2-ону
118	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
119	8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
120	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-морфолінопіридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
121	2-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)бензонітрилу
122	2-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)бензамід
123	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
124	8-(4-хлорпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
125	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-2-ону
126	1-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)азетидин-3-олу
127	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
128	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
129	(5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)(піролідин-1-іл)метанону
130	(5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-4-метилпіридин-2-іл)(піролідин-1-іл)-метанону
131	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N,4-триметилпіколінамід
132	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
133	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метилпіперазин-2-ону
134	4-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбальдегіду
135	3-(5-(5-(((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)-N,N-диметилпропанамід
136	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-(трифторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
137	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-(метоксиметил)-6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
138	8-(4-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
139	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну

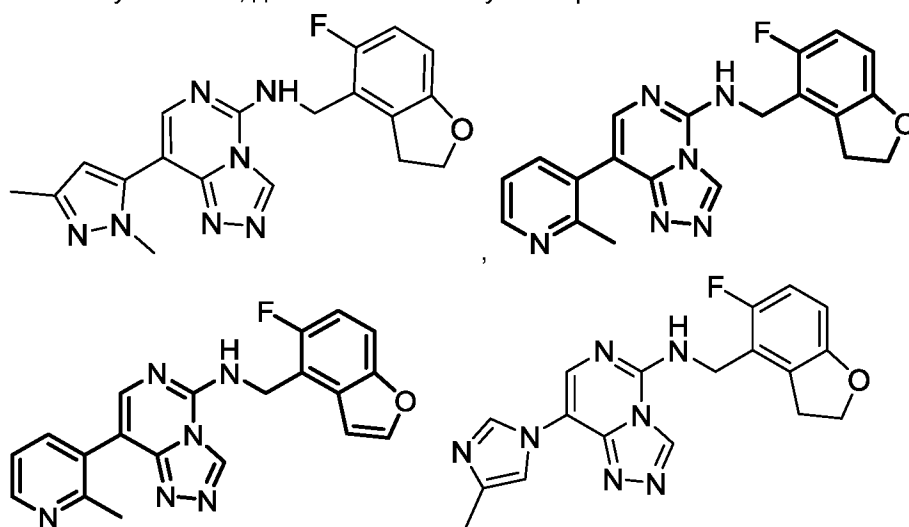
140	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N-диметилпіколінамід
141	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
142	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
143	8-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
144	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
145	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метоксипіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
146	8-(2,4-дихлорфеніл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
147	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
148	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-ізопропіл-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
149	8-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
150	8-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
151	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-ізопропіл-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
152	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
153	N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-ізопропіл-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
154	8-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)-N-((2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
155	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-метокси-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
156	8-(6-аміно-2-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
157	8-(2-хлор-4-фторфеніл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
158	2-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)етанолу
159	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-(2-метоксіетил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
160	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
161	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
162	8-(3-хлорпіридин-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
163	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
164	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
165	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
166	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-(трифторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
167	8-(2,6-диметилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
168	8-(2-(дифторметил)піридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну

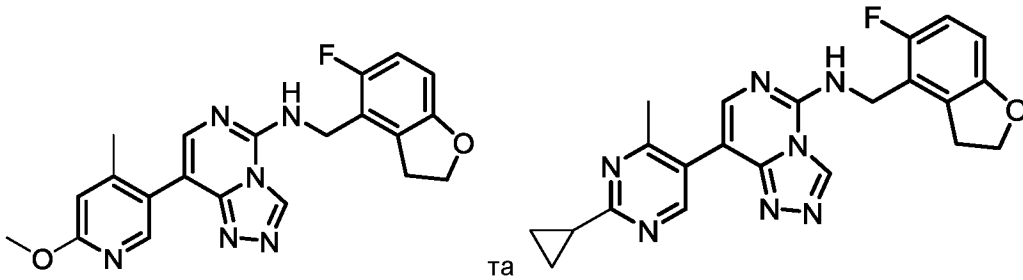
169	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
170	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
171	N-((5-5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метил)ацетаміду
172	8-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
173	8-(6-циклопропіл-4-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
174	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
175	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метокси-4-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
176	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
177	8-(2,3-диметилпіридин-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
178	4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3-метилбензонітрилу
179	8-(1-циклопропіл-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
180	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-фтор-3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
181	8-(2-(дифторметил)-3-метилпіридин-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
182	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-(фторметил)-3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
183	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-фтор-5-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
184	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-метил-2-(трифторметил)піридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
185	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
186	(2R)-1-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)пропан-2-олу
187	(2S)-1-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)пропан-2-олу
188	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1-ізопропіл-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
189	2-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)етанолу
190	2-(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-3-метил-1Н-піразол-1-іл)етанолу
191	8-(4-(дифторметил)піримідин-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
192	8-(1-циклопропіл-1Н-піразол-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
193	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-(фторметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
194	8-(2,5-диметилпіридин-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
195	8-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
196	8-(6-етокси-4-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
197	8-(6-(дифторметокси)-4-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну

198	8-(2-(дифторметил)-5-метилпіридин-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
199	5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-N,N,6-триметилпіколінамід
200	8-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
201	8-(2-(дифторметил)-6-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
202	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піридазин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
203	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-7-метил-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
204	3-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)-метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-2-метилпіридин-1-оксиду
205	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піразин-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
206	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
207	N-((5-фторобензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
208	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-((диметиламіно)метил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
209	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
210	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(1-(піролідин-1-іл)етил)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
211	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
212	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
213	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
214	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(метилсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
215	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-(ізопропілсульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
216	(4-(5-(бензофуран-4-ілметил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)феніл)піролідин-1-іл)метанолу
217	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-феніл-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
218	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(піридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
219	8-(4-((диметиламіно)метил)феніл)-N-((5-фторобензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
220	N-(бензофуран-4-ілметил)-8-(4-((1-метилпіперидин-4-іл)сульфоніл)феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
221	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
222	8-(4,6-диметилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
223	8-(6-((диметиламіно)метил)-2-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
224	8-(6-етил-4-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
225	8-(2-циклопрокси-4-метилпіримідин-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
226	8-(2-етокси-4-метилпіримідин-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
227	(4-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метанолу

228	8-(2-хлор-5-метилпіридин-4-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
229	8-(6-етил-2-метилпіридин-3-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
230	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(2-метокси-3-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
231	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(піридин-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
232	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(5-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
233	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
234	(5-(5-(((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)піридин-2-іл)метанолу
235	8-фтор-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
236	8-(2,4-диметил-1Н-імідазол-1-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
237	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1Н-піразол-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
238	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(3-метил-1Н-1,2,4-тріазол-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
239	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(4-метил-1Н-піразол-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
240	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1Н-імідазол-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
241	N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-8-(1Н-1,2,4-тріазол-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну
242	5-фтор-4-(((8-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-іл)аміно)метил)-2,3-дигідробензофуран-3-олу
243	5-фтор-4-(((8-(2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-іл)аміно)метил)-2,3-дигідробензофуран-3-олу
244	3-(5-(((5-фтор-3-гідрокси-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-8-іл)-2-метилпіридин-1-оксиду
245	8-(1,2-диметил-1Н-імідазол-5-іл)-N-((5-фтор-2,3-дигідробензофуран-4-іл)метил)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]піримідин-5-аміну

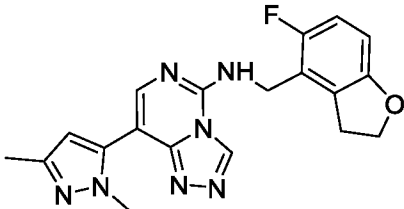
14. Сполука за п. 1, де зазначена сполука вибрана з:





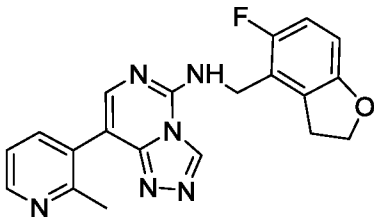
або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою

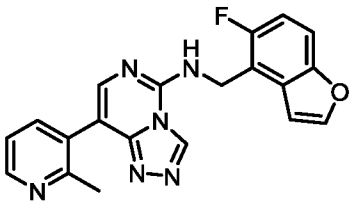


5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

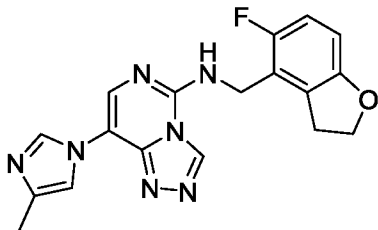
16. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де зазначена сполука являє собою



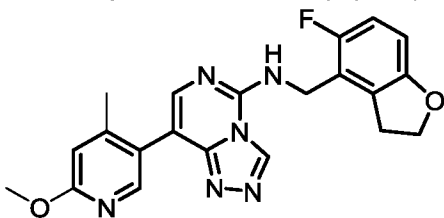
17. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де зазначена сполука являє собою



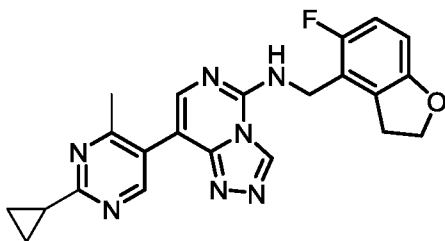
10 18. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де зазначена сполука являє собою



19. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де зазначена сполука являє собою



20. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де зазначена сполука являє собою



21. Фармацевтична композиція, що включає один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв та сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-20.
- 5 22. Фармацевтична композиція за п. 21, яка додатково включає щонайменше один додатковий терапевтичний агент.
23. Фармацевтична композиція за п. 22, у якій зазначений щонайменше один додатковий терапевтичний агент вибраний з інших протиракових агентів, імуномодуляторів, антиалергічних агентів, протиблювотних засобів, знеболюючих засобів, цитопротекторних агентів та їх комбінацій.
- 10 24. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-20 для застосування у терапії.
25. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-20 для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, опосередкованого EED та/або PRC2.
- 15 26. Застосування за п. 25, у якому зазначене захворювання або розлад вибрано з дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, інших лімфом, лейкозу, множинної мієломи, мезотеліоми, раку шлунка, злоякісної паличкоподібної пухлини, гепатоцелюлярного раку, раку передміхурової залози, раку молочної залози, раку жовчної протоки та жовчного міхура, раку сечового міхура, пухлин головного мозку, включаючи нейробластому, шваному, гліому, гліобластому та астроцитому, раку шийки матки, раку товстої кишки, меланоми, раку ендометрія, раку стравоходу, раку голови та шиї, раку легень, носоглоткового раку, раку яєчника, раку підшлункової залози, нирковоклітинного раку, раку прямої кишки, раку щитовидної залози, пухлин паращитовидної залози, пухлин матки та сарком м'яких тканин.
- 20

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601