



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129204** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)

A61P 35/00

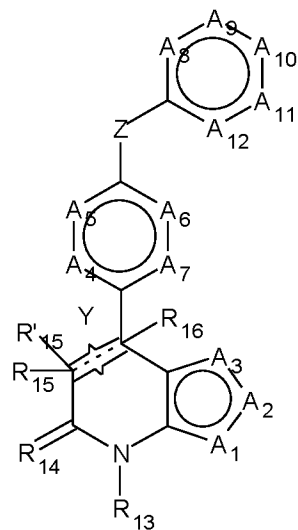
A61K 31/437 (2006.01)**A61K 31/444** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	a 2022 00271	(74) Представник:	Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(22) Дата подання заявки:	01.07.2020	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	A A DUDINOV ET AL: "Three-component condensation of 2,4-diaminithiazoles with aldehydes and Meldrum's acid. The synthesis of 7-aryl- and 7-alkyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-b]pyridin-5-ones", Russian Chemical Bulletin International Edition, vol. 57, 8, 2008, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1740-1743
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	06.02.2025		GUANGWEI XU ET AL: "A highly potent and selective inhibitor Roxyl-WL targeting ID01 promotes immune response against melanoma", JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, no. 1, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 1089-1094
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19184515.5		QINGQING GUO ET AL: "Discovery, biological evaluation, structure-activity relationships and mechanism of action of pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-one derivatives as a new class of anticancer agents", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 17, no. 25, 4 June 2019 (2019-06-04), pages 6201-6214
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.07.2019		LIJIE PENG ET AL: "Identification of pyrido[1,2-[alpha]]pyrimidine-4-ones as new molecules improving the transcriptional functions of estrogen-related receptor [alpha]", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 21, 10 November 2011 (2011-11-10), pages 7729-7733
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		WO 2008/109727 A1, 12.09.2008
(41) Публікація відомостей про заявку:	09.03.2022, Бюл.№ 10		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	05.02.2025, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2020/068574, 01.07.2020		
(72) Винахідник(и): Леммерс Яап Герардус Генрікус (NL), Деретей Еґен (NL), Кломп Йоганнес Петрус Герардус (NL), Калс Йосеп Марія Герардус Барбара (NL), Обрі Артур (NL)			
(73) Володілець (володільці): ЛІД ФАРМА ГОЛДІНГ Б.В., Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, The Netherlands (NL)			

(54) МОДУЛЯТОРИ АЛЬФА-РЕЦЕПТОРА, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕСТРОГЕНОМ (ERR α)**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполук відповідно до Формули I та їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки можуть використовуватися як модулятори альфа-рецептора, пов'язаного з естрогеном (ERR α), та застосовуються в лікуванні ERR α -опосередкованих захворювань або станів.

UA 129204 C2



Формула I

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Альфа-рецептор, пов'язаний з естрогеном (ERR α) являє собою протеїн з 423 амінокислотних залишків масою 45,5 кілодальтон (кДа), який належить до надродини ядерних рецепторів (NR). Дана родина ядерних рецепторів включає 48 генів, що кодують ДНК-зв'язуючі фактори транскрипції, які беруть участь у регуляції різноманітних функцій, включаючи, зокрема, гомеостаз, розмноження, розвиток та метаболізм. Родина ERR - підгрупа NR3B - складається з ERR α , ERR- β , та ERR- γ : на сьогоднішній день не було ідентифіковано жодних ендогенних лігандів для жодної із ізоформ ERR, і тому вони вважаються орфаними рецепторами.

У Bookout et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network, *Cell*. 126:789-99 (2006), профілювання експресії в усьому організмі трьох ізоформ ERR визначило, що ERR α є широко поширений, зі значною експресією протеїна в більшості тканин дорослих. Нокаут-дослідження членів родини ERR показали, що кожен рецептор має тканинно- та функціонально-специфічні метаболічні фенотипи, які є важливими для адаптації до енергетичного стресу на рівні всього організму. Нокаут-дослідження також показали обмежену компенсацію in vivo серед членів родини ERR. Розкриття, зокрема, Tremblay et al. The NR3B subgroup: an overview, *Nuclear receptor signaling*, 5:e009 (2007) може бути зазначеним в даному контексті.

Геномні дослідження показали, що ERR α регулює велику кількість генів. Наступні посилання є інформативними з цього приводу: Puigserver et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis, *Cell*. 92(6):829-839 (1998); Yoon et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1, *Nature* 413(6852): 131-138 (2001); Huss et al. Estrogen-related receptor alpha directs peroxisome proliferator-activated receptor at signaling in the transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle, *Mol. Cell Biol.* 24 (20): 9079-9091 (2004); та, Mootha et al. ERR α and Gabpa/b specify PGC-1 α -dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 (17):6570- 6575 (2004).

Дані посилання підтримують фізіологічну модель функції ERR α в регуляції енергетичного метаболізму та, зокрема, в регуляції транскрипції генів, необхідних для мітохондріального біогенезу, циклу трикарбонових кислот, окисного фосфорилування, окиснення жирних кислот і метаболізму ліпідів. Зокрема, ERR α індукує експресію ядерного респіраторного фактору 1 (NRF1), GA-зв'язуючого протеїна альфа (GABP α) та рецептора альфа, що активується пероксисомним проліфератором (PPAR α). Спів-активатори ядерних рецепторів – 1-альфа спів-активатор гама-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (PGC-1 α), PGC-1 β та пов'язаний з протеїном 1 спів-активатор гама-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (PPRC-1) беруть участь у регуляції даних генів і в ауторегуляції експресії ERR α . PGC-1 α експресується на низьких базальних рівнях, але індукується голодуванням та іншими метаболічними стресами. PGC-1 β , споріднений спів-активатор, має подібні функції, але його експресія може не так гостро регулюватися змінами потреби в енергії. І навпаки, спів-репресори, які зв'язуються з ERR, такі як спів-репресор ядерного рецептора, що взаємодіє з протеїном 140 (RIP140), конкурують зі спів-активаторами ERR за негативну регуляцію ERR-залежної експресії генів.

Плейотропний ефект активності ERR α на енергетичний метаболізм зацікавив авторів представленого винаходу можливістю того, що він повинен бути мішенню для відкриття нових способів лікування захворювань, при яких метаболічні порушення або модифікації відіграють центральну роль, таких як діабет 2 типу, прогресуюча серцева недостатність, остеопороз та рак. Особливий інтерес представляє ERR α як нова мішень для лікування пухлин через вплив на регуляцію енергетичного метаболізму пухлинних клітин, пов'язаного з енергетичним стресом в межах мікрооточення пухлини. Особливу зацікавленість представляє ERR α як нова мішень для терапевтичного лікування раку з використанням стовбуровоподібних властивостей - стовбурові клітини раку (CSC), клітини, що ініціюють пухлину (TC) та циркулюючі пухлинні клітини (CTC), - які покладаються на мітохондріальне дихання для їх енергетичних потреб.

Відомо, що виникнення та розвиток раку, зокрема, є пов'язаними з серйозними метаболічними змінами, та мітохондрії відіграють ключову роль у пухлиноутворення. Загальна аномалія, що спостерігається при багатьох типах раку, яка називається ефектом Варбурга, являє собою зсув в метаболізмі глюкози від окисного фосфорилування до аеробного гліколізу та характеризується різким збільшенням споживання глюкози, що супроводжується підвищеною швидкістю виведення лактату незалежно від кількості кисню: аеробний гліколіз задовольняє метаболічні потреби високопроліферативних клітин, у тому числі забезпечує достатню кількість енергії та забезпечує накопичення попередників для анаболічних реакцій. LeBleu et al. PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote

metastasis. *Nat. Cell Biol.* 16(10):992-1 (2014) продемонстрували, що пухлинні клітини демонструють метаболічну пластичність, щоб задіяти або гліколіз, або окисне фосфорилування в залежності від середовища пухлини та їх проліферативного або метастазуючого фенотипу під час прогресування раку. Таким чином, очевидно, що націлювання на метастатичні прогенітори та резистентні пухлинні клітини має відбуватися не тільки через гліколітичний шлях, але й через мітохондріальне окисне фосфорилування.

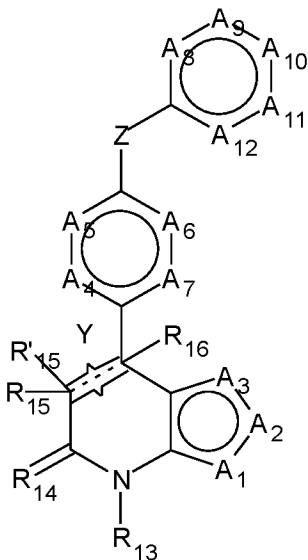
ERR α , разом з PGC1 α/β , контролює регуляцію генів, що кодують ферменти в циклі трикарбонових кислот (ТСА) та окисне фосфорилування. Як обговорювалося в Ariazi et al. Estrogen-related receptor alpha and estrogen-related receptor gamma associate with unfavorable and favorable biomarkers, respectively, in human breast cancer, *Cancer Res.* 62(22):6510-8 (2002), ERR α експресується в низці ракових клітин – включаючи ракові клітини молочної залози та передміхурової залози – та є пов'язаними з більш інвазивним захворюванням і більш високим ризиком рецидивів обох цих типів раку.

Chang et al. The metabolic regulator ERRA, a downstream target of HER2/IGF-1R, as therapeutic target in breast cancer, *Cancer Cell* 20, 500-510 (2011) та Fujimoto et al. Clinical implication of estrogen-related receptor (ERR) expression in ovarian cancers, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 104, 301-304 (2007) засвідчують, що ERR α експресується в більшості видів раку і що підвищена активність даного рецептора пов'язана з негативним результатом як при раку молочної залози, так і раку яєчників. В першому з цих посилань підтверджується, що фактор транскрипції бере участь у мітохондріальному біогенезі, а також у регуляції окисного фосфорилування. Цей останній момент вважається важливим, оскільки стійкість до інгібування шляху Kras при раку підшлункової залози, інгібітори BRAF при меланомі та оксаліплатин та 5-фторурацил при раку товстої кишки також є пов'язаними із зсувом до окисного метаболізму.

Тому автори представленого винаходу висловили думку, що інгібування активності ERR α уможливить вибіркоче порушення мітохондріальної функції при раку, зокрема при ракових захворюваннях вищезазначених типів. З цією метою, а також для застосування в лікуванні інших захворювань і станів, опосередкованих ERR α , були розроблені нековалентні нестероїдні зворотні агоністи ERR α .

СУТЬ ВИНАХОДУ

У відповідності з першим аспектом представленого винаходу, передбаченою є сполука відповідно до Формули I



(Формула I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

Z являє собою -OCH₂- або -CH₂O-;

Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон або подвійний зв'язок карбон-карбон, за умови, що, коли Y являє собою подвійний зв'язок карбон-карбон, R'₁₅ та R₁₆ відсутні;

одне з трьох положень A₁-A₃ являє собою або S, або NRA, залишкові два положення A₁-A₃ являє собою N або CR₁, CR₂, CR₃, відповідно;

R_A являє собою H або метил;

R₁-R₃ незалежно являють собою H, метил або галоген;

A₄-A₇ являє собою N або CR₄, CR₅, CR₆ та CR₇, відповідно, за умови, що не більше, ніж два з чотирьох положень A₄-A₇ можуть бути одночасно N;

A₈-A₁₂ являє собою N або CR₈, CR₉, CR₁₀, CR₁₁ та CR₁₂, відповідно, за умови, що не більше, ніж два з п'яти положень A₈-A₁₂ можуть бути одночасно N;

5 R₄-R₇ незалежно являють собою H, галоген, C(1-6)алкіл, аміно, (ді)C(1-3)алкіламіно, C(1-3)алкокси, C(1-3)алкоксіC(1-3)алкокси, -C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇ або нітро, де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома галогеном або гідроксилом;

10 R₈-R₁₂ незалежно являють собою H, галоген, C(1-3)алкокси, C(1-6)алкіл, ціано, ціаноC(1-3)алкіл, аміно, нітро, аміноC(1-3)алкіл, -C(O)OR₁₅, -CH₂C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇, -NHC(O)R₁₇, ацетил, гідроксил, C(3-6)циклоалкіл, C(2-3)алкініл, C(2-3)алкеніл, карбоксил C(1-3)алкіл, C(1-3)алкілсульфоніл, аminosульфоніл, (ді)C(1-3)алкіламіно, бензил, SFs або CFH(=O), де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома галогеном або гідроксилом;

15 або R₉ та R₈ або R₁₀ є анельованими та утворюють ароматичне або неароматичне від п'яти до семи членне кільце, що містить від двох до семи атомів карбону та від нуля до трьох гетероатомів; де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома метилом, галогеном або гідроксилом;

R₁₃ являє собою H або метил;

R₁₄ являє собою NH, O або S;

20 R₁₅ та R'₁₅ незалежно являють собою H, галоген, C(1-4)алкіл, ціано, карбоксил, -C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇;

R₁₆ являє собою H; та,

R₁₇ являє собою H, C(1-4)алкіл, аміноC(1-3)алкіл, C(1-5)гетероарил або феніл, де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома галогеном або гідроксилом.

25 В одному варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій A₁ являє собою N, A₂ являє собою NR_A, та A₃ являє собою CR₃.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій A₁ являє собою N, A₂ являє собою NH, та A₃ являє собою CH.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій положення A₄, A₅, A₆ та A₇ являють собою CR₄, CR₅, CR₆ та CR₇, відповідно.

30 В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₅ являє собою C(1-3)алкокси та R₄, R₆ та R₇ являють собою H.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₅ являють собою метокси, та R₄, R₆ та R₇ являють собою H.

35 В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій положення A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ та A₁₂ являють собою CR₈, CR₉, CR₁₀, CR₁₁ та CR₁₂, відповідно.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₈-R₁₂ незалежно являють собою H, C(1-6)алкіл, галоген, гідроксил, NH₂, ацетил, C(1-3)алкокси або SF₅.

40 В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₈-R₁₂ незалежно являють собою H, C(1-6)алкіл або галоген.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₈ та R₁₀ являють собою C(1-6)алкіл, та R₉, R₁₁ та R₁₂ являють собою H.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₈ та R₁₀ являють собою CF₃, та R₉, R₁₁ та R₁₂ являють собою H.

45 В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₁₃ являє собою H.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₁₄ являє собою O.

50 В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій R₁₄ та R'₁₅ являють собою H.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій Z являє собою -CH₂O-, де CH₂ є приєднаним до ароматичного кільця, що містить A₄-A₇.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки відповідно до формули I, в якій Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон.

55 Зазначені вище варіанти здійснення, в яких вони стосуються переважної форми різних замісників формули (I), не є призначеними бути взаємовиключними один одному. Швидше, усі комбінації даних варіантів здійснення є передбаченими в межах представленого винаходу, та, за певних обставин, такі комбінації являють собою переважні структури для сполук формули I. У зв'язку з цим можна, зокрема, зазначити сполуки відповідно до формули I, в якій: R₁₄ являє собою O; Z являє собою -CH₂O-, де її CH₂ є приєднаним до ароматичного кільця, що містить

A₄-A₇; та, Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, та, крім того, можуть бути зазначені сполуки відповідно до формули I, в якій: R₈ та R₁₀ являють собою CF₃, та R₉, R₁₁ та R₁₂ являють собою H; R₁₃ являє собою H; R₁₄ являє собою O; Z являє собою -CH₂O-, де CH₂ є приєднаним до ароматичного кільця, що містить A₄-A₇; та, Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон.

5 ВИЗНАЧЕННЯ

Як використовується в даному документі, форми в однині включають посилання на множину, якщо контекст чітко не диктує інше.

10 Терміни "що містить", "містить" та "містити", як використовується в даному документі, є синонімами з "що включає", "включає", "включаючи" або "включати", та є інклюзивними або відкритими та не виключають додаткових, ненаведених членів, елементів або стадій способу. Якщо використовується, фраза "що складається з" є закритою та виключає всі додаткові елементи. Крім того, фраза "що по суті складається з" виключає додаткові матеріальні елементи, але дозволяє включати нематеріальні елементи, які суттєво не змінюють природу винаходу.

15 Коли кількості, концентрації, розміри та інші параметри виражені у формі діапазону, бажаного діапазону, верхнього значення межі, нижнього значення межі або бажаного верхнього та обмежуючого значення, слід розуміти, що будь-які діапазони, які можуть бути отримані шляхом комбінування будь-якої верхньої межі або переважного значення з будь-якою нижньою межею або переважним значенням також є спеціально розкриті, незалежно від того, чи чітко зазначаються отримані діапазони в контексті.

20 Слова "переважний", "переважно", "бажано" та "зокрема" або їх синоніми можуть часто використовуватись в даному документі для позначення варіантів здійснення розкриття, які можуть надати певні переваги за певних обставин. Однак, розкриття одного або декількох кращих, переважних, бажаних або особливих варіантів здійснення не означає, що інші варіанти здійснення не є корисними та не є призначеними для виключення цих інших варіантів здійснення з обсягу розкриття.

25 Як використовується в усій даній заявці, слово "може" використовується в дозволеному значенні, тобто мати потенціал, а не в обов'язковому значенні.

Як використовується в даному документі "кімнатна температура" становить 23 °C ± 2 °C.

30 Якщо не зазначається інше, терміни "атом галогену" або "галоген" або "галогенід", як використовується в даному документі самі по собі або як частина іншого замісника, означають атом флуору, хлору, бромю, або йоду. Перевага надається флуору, хлору або бромю.

Термін "гетероатом", як використовується в даному документі, являє собою нітроген, кисень або сульфур.

35 Використання терміну "радикал" в даному документі узгоджується з визначенням зазначеної хімічної сполуки в IUPAC. Компендіум хімічної термінології, 2-ге вид. ("Gold Book"). Під редакцією A. D. McNaught та A. Wilkinson, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

40 Як використовується в даному документі, "C(1-n)алкільна" група стосується одновалентної групи, що містить від 1 до n атомів карбону, яка являє собою радикал алкану, та включає органічні групи з лінійним та розгалуженим ланцюгом. Таким чином, "C₁-C₃₀ алкільна" група буде стосуватися одновалентної групи, що містить від 1 до 30 атомів карбону, яка являє собою радикал алкану, та включає органічні групи з лінійним та розгалуженим ланцюгом. В представленому винаході, такі алкільні групи можуть бути незаміщеними або можуть бути заміщені групами, зазначеної в даному документі нижче. Галогеновані похідні вуглеводневих радикалів можуть, зокрема, зазначатися як приклади відповідних заміщених алкільних груп.

45 Термін "C(1-6)алкіл", як використовується в даному документі, означає розгалужену або нерозгалужену алкільну група, яка має 1-6 атомів карбону, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, н-пентил та н-гексил. Всі атоми карбону можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома галогенами або гідроксилом.

50 Термін "C(1-4)алкіл", як використовується в даному документі, означає алкільну групу, яка має 1-4 атомів карбону, тобто метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл або трет-бутіл. Всі атоми карбону можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома галогенами або гідроксилом.

55 Термін "C(1-3)алкіл", як використовується в даному документі, означає алкільну групу, яка має 1-3 атомів карбону, тобто метил, етил, пропіл або ізопропіл. Всі атоми карбону можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома галогенами або гідроксилом.

Термін "C(1-2)алкіл", як використовується в даному документі, означає алкільну групу, яка має 1-2 атомів карбону, тобто метил або етил. Всі атоми карбону можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома галогенами або гідроксилом.

Термін "С(3-6)циклоалкіл", як використовується в даному документі, означає насичений циклічний вуглеводень, що має 3-6 атомів карбону, тобто циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Всі атоми карбону можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома галогенами або метилом.

5 Термін "С(2-3)алкініл", як використовується в даному документі, означає алкінільну групу, що має 2-3 атомів карбону, тобто етиніл, 1-пропініл або 2-пропініл. Всі атоми карбону можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома гідроксилами.

Термін "С(2-3)алкеніл", як використовується в даному документі, означає алкенільну групу, що має 2-3 атомів карбону, тобто етен, 1-пропен або 2-пропен.

10 Термін "С(1-3)алкокси", означає алкокси групу, що має 1-3 атомів карбону, при цьому алкільний фрагмент є розгалуженим або нерозгалуженим. Всі атоми карбону є необов'язково заміщеними одним або декількома F або гідроксилом.

Термін "С(1-3)алкоксиС(1-3)алкіл" означає С(1-3)алкокси, приєднаними до С(1-3)алкілу, при цьому обидва мають такі самі значення, як визначається раніше.

15 Термін "С(1-3)алкоксиС(1-3)алкокси", як використовується в даному документі означає С(1-3)алкокси, приєднаний до С(1-3)алкокси, при цьому термін С(1-3)алкокси має таке саме значення, як визначається раніше.

20 Термін "С(1-5)гетероарил", як використовується в даному документі, означає ароматичну групу, що має 1-5 атомів карбону та 1-4 гетероатоми, які можуть бути приєднані через атом нітрогену, якщо можливо, або атом карбону. Приклади включають піроліл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, фурил, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліо, піридиніл, піримідил, піразиніл та триазиніл. Всі атоми карбону можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома галогенами або метилом.

Термін "ціано", як використовується в даному документі, являє собою групу формули -CN.

25 Термін "ціаноС(1-3)алкіл" означає ціано групу, приєднану до С(1-3)алкільної групи в будь-якому положенні, при цьому терміни "ціано" та "С(1-3)алкіл" мають такі самі значення, як визначається раніше.

Як використовується в даному документі, "нітро група" або "нітро" стосується -NO₂.

30 Як використовується в даному документі, термін "аміно група" стосується замісника формули -NH₂. Мається на увазі, що термін охоплює його протоновану форму (-NH₃⁺).

Термін "аміноС(1-3)алкіл" означає аміно групу, приєднану до С(1-3)алкільної групи в будь-якому положенні, при цьому зазначений фрагмент "С(1-3)алкіл" має таке саме значення, як визначається раніше.

35 Термін "(ді)С(1-3)алкіламіно", як використовується в даному документі, означає аміно групу, яка незалежно є монозаміщеною або дизаміщеною С(1-3)алкільною(ими) групою(ами), яка/які має/мають такі самі значення, як визначається раніше.

Термін "С(1-3)алкілсульфоніл" означає групу -S(O)₂R, в якій R являє собою С(1-3)алкільну групу, при цьому термін "С(1-3)алкіл" має таке саме значення, як визначається раніше.

40 Термін "аміноссульфоніл" означає групу -S(O)₂-NH₂, в якій аміно група є приєднаною до сульфонільного фрагмента.

Термін "карбоксил С(1-3)алкіл" означає групу -C(O)OH, приєднану до С(1-3)алкілу. Термін "С(1-3)алкіл" має таке саме значення, як визначається раніше.

45 Термін "заміщений" означає, що один або декілька атомів гідрогену на визначеному(их) атомі(ах) замінюються за вибором із зазначеної групи за умови, що: нормальна валентність визначеного атома за наявних обставин не перевищується; та, заміщення в результаті призводить до стабільної сполуки. Комбінації замісників також є допустимими, тільки якщо такі комбінації в результаті призводять до стабільних сполук. Терміни "стабільна сполука" або "стабільна структура" стосується сполуки або структури, яка є достатньо стійкою, щоб витримати як виділення до прийнятного ступеня чистоти з реакційної суміші, так і формулювання в ефективній терапевтичній засіб.

Термін "необов'язково заміщеними" означає необов'язкове заміщення конкретними групами, радикалами або фрагментами.

55 Як використовується в даному документі "захисна група" стосується фрагмента, приєднаного до функціональної групи, щоб попередити небажану реакцію. Переважно захисна група може бути легко видаленою після того, як захист функціональної групи більше не потрібен.

Сполуки формули I можуть утворювати солі, які також знаходяться в межах обсягу даного винаходу. Посилання на сполуку формули I в даному документі, як мається на увазі, включає посилання на її солі, якщо не зазначається інше.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" використовується у відповідності з його стандартним визначенням в даній галузі для позначення тих солей, які, в межах обсягу медичної думки, є прийнятними для застосування в контакт з тканинами людей та нижчих тварин без, зокрема, надмірної токсичності, подразнення та/або алергічної реакції: таке застосування має бути співставимим з розумним співвідношенням користі та ризику. Фармацевтично прийнятні солі є добре відомими в даній галузі. Вони можуть бути отримані під час остаточного виділення та очищення сполук за винаходом, або вони можуть бути отримані окремо шляхом взаємодії вільної основної функціональності з: прийнятною мінеральною кислотою, включаючи, але не обмежуючись цим, гідрохлоридну кислоту, фосфатну кислоту або сульфатну кислоту; або, органічну кислоту, включаючи але не обмежуючись цим, аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, фумарову кислоту, гліколевую кислоту, бурштинову кислоту, пропіонову кислоту, оцтову кислоту або метансульфонову кислоту. Кислотна функціональність сполук за винаходом може взємодіяти з мінеральною основою, такою як натрію гідроксид, калію гідроксид або літію гідроксид, або з органічною основою. Для повної ясності, органічні основи включають звичайні гідрокарбінні та гетероциклічні амініні солі, такі як, наприклад, солі діетиламіно, морфоліну та піперидину.

Сполуки формули I можуть містити асиметричні або хіральні центри та, тому, існувати в різних стереоізомерних формах. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполук формули I, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, є частиною представленого винаходу. Зокрема, стереоізомерні форми сполук формули I, які, згідно з системою номенклатури Кан-Інгольда-Прелога, знаходяться в S-конфігурації в хіральному центрі поруч із піразольним кільцем, однозначно є частиною представленого винаходу.

Як буде зрозуміло фахівцю, енантіомери можуть бути розділені шляхом: перетворення енантіомерної суміші в діастереомерну суміш шляхом реакції з відповідною оптично активною сполукою, наприклад, хіральною допоміжною речовиною, такою як хіральний спирт або хлорангідрид Мошера; розділення діастереомерів; та перетворення - наприклад, гідролізом - окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Енантіомери також можуть бути розділені з використанням хіральної колонки ВЕРХ.

Далі буде визнано, що можливими є різні таутомери сполук формули I: тому передбачається, що всі таутомерні форми сполук формули I є частиною винаходу. Для повної ясності, як використовується в даному документі, термін "таутомер" стосується міграції протонів між сусідніми одинарними та подвійними зв'язками. Процес таутомеризації є зворотним: таутомери зазвичай досягають стану рівноваги, коли подвійний зв'язок резонансно розподіляється між двома довжинами зв'язку.

Представлений винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, що мають загальну формулу I, у суміші з фармацевтично прийнятними ексципієнтами та необов'язково іншими терапевтично активними агентами. Ексципієнти повинні бути "прийнятними" в тому сенсі, що є сумісними з іншими інгредієнтами композиції та не завдають шкоди їх реципієнтам.

Винахід, крім того, включає сполуку формули I в комбінації з одним або декількома іншим(ими) лікарським(ими) засобом(ами).

Композиції включають, але не обмежуються ними, композиції, прийнятні для перорального, сублінгвального, підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, назального, місцевого або ректального введення, всі в одиничних дозованих формах для введення. Для перорального введення активний інгредієнт може бути представлений у вигляді окремих одиниць, таких як таблетки, капсули, порошки, грануляти, розчини, суспензії тощо.

Для парентерального введення фармацевтична композиція за винаходом може бути представлена в контейнерах з одиничними дозами або багатьма дозами, наприклад рідинами для ін'єкцій в попередньо визначених кількостях, представлених, наприклад, у герметичних флаконах та ампулах. Фармацевтична композиція також може зберігатися в висушеному при заморожуванні (ліофілізованому) стані, що вимагає лише додавання стерильного рідкого носія, такого як вода, перед застосуванням.

Змішаний з такими фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, активний агент може бути спресований у тверді дозовані одиниці, такі як пігулки, таблетки, або сформульований у капсули чи супозиторії. За допомогою фармацевтично прийнятних рідин активний агент може застосовуватися у вигляді рідкої композиції, наприклад, у формі розчину, суспензії або емульсії, яка може бути включена в ін'єкційний препарат або в спрей, такий як назальний спрей.

Для виготовлення твердих дозованих одиниць передбачається використання звичайних добавок, таких як наповнювачі, барвники, полімерні зв'язуючі речовини тощо. Загалом, може використовуватися будь-яка фармацевтично прийнятна добавка, яка не впливає на функцію активних сполук. Відповідні носії, з якими активний агент за винаходом може вводиться у вигляді твердих композицій, включають лактозу, крохмаль, похідні целюлози тощо, або їх суміші, якщо використовуються у відповідних кількостях. Для парентерального введення можуть використовуватися водні суспензії, ізотонічні сольові розчини та стерильні ін'єкційні розчини, де суспензії або розчини можуть містити фармацевтично прийнятні диспергуючі агенти та/або зволожуючі агенти, такі як пропіленгліколь або бутиленгліколь.

Винахід, крім того, включає фармацевтичну композицію, як раніше описується в даному документі, у поєднанні з пакувальним матеріалом, прийнятним для зазначеної композиції, зазначений пакувальний матеріал включає інструкції щодо застосування композиції для цілей, як раніше описується в даному документі.

Точна доза та режим введення активного інгредієнта або його фармацевтичної композиції можуть змінюватися залежно від конкретної сполуки, способу введення, та віку, та стану особи, якій буде вводиться лікарський засіб.

Загалом парентеральне введення вимагає менших доз, ніж інші способи введення, які більше залежать від всмоктування. Крім того, дозування для людей переважно становить від 0,0001 до 100 мг на кг маси тіла. Бажана доза може бути представлена як одна доза або як декілька піддоз, які вводяться з відповідними інтервалами протягом дня.

Сполуки згідно з винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися як лікарський засіб в терапії.

Інший аспект винаходу полягає у застосуванні сполук, які мають загальну формулу I, або їх фармацевтично прийнятних солей для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань, опосередкованих $ERR\alpha$, або станів, опосередкованих $ERR\alpha$. Зокрема, винахід передбачає застосування сполук загальної формули I або їх фармацевтично прийнятних солей для лікування раку, опосередкованого $ERR\alpha$.

Сполуки, які мають загальну формулу I, або їх фармацевтично прийнятна сіль можуть використовуватися в терапії для лікування щонайменше одного стану, вибраного з: раку легенів; меланому; раку ендометрія; та, гострого мієлоїдного лейкозу. Без наміру обмежувати цей аспект представленого винаходу, сполуки, які мають загальну формулу I, або їх фармацевтично прийнятну сіль можуть зокрема використовуватися в терапіях для лікування: поверхневої розповсюджуючої меланому; злоякісного лентиго; акральної лентигінозної меланому; нодулярної меланому; амеланотичної меланому; очної меланому; меланому вульви; або, вагінальної меланому.

В іншому аспекті, сполуки, які мають загальну формулу I, або їх фармацевтично прийнятна сіль можуть використовуватися в терапіях для лікування щонайменше одного стану, вибраного з: раку молочної залози; раку сечового міхура; раку пердміхурової залози; раку підшлункової залози; раку товстої та прямої кишки; та, раку яєчників.

В іншому аспекті, сполуки, які мають загальну формулу I, або їх фармацевтично прийнятна сіль можуть використовуватися для лікування цукрового діабету II типу.

В даному документі передбаченим також є спосіб лікування щонайменше одного стану, вибраного з: раку легенів; меланому; раку ендометрія; та, гострого мієлоїдного лейкозу, де зазначений спосіб включає введення пацієнту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Передбаченим також є спосіб лікування щонайменше одного стану, вибраного з: поверхневої розповсюджуючої меланому; злоякісного лентиго; акральної лентигінозної меланому; нодулярної меланому; амеланотичної меланому; очної меланому; меланому вульви; та, вагінальної меланому, де зазначений спосіб включає введення пацієнту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Передбаченим також є спосіб лікування щонайменше одного стану, вибраного з: раку молочної залози; раку сечового міхура; раку передміхурової залози; раку підшлункової залози; раку товстої та прямої кишки; та, раку яєчників, де зазначений спосіб включає введення пацієнту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Передбаченим також є спосіб лікування цукрового діабету II типу, де зазначений спосіб включає введення пацієнту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Фраза "терапевтично ефективна кількість, як використовується в даному документі, означає кількість заявленої сполуки або композиції, яка є ефективною для отримання бажаного терапевтичного ефекту.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

5 Як показано в прикладах нижче, у певних ілюстративних варіантах здійснення сполуки отримують відповідно до наступних загальних процедур. Буде зрозуміло, що, хоча загальні способи описують синтез певних сполук за винаходом, наведені нижче загальні способи та інші способи, відомі фахівцям в даній галузі, можуть застосовуватися до всіх сполук, підкласів та видів кожної з даних сполук, як описується в даному документі.

10 ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ ОТРИМАННЯ

Сполуки, описані в даному документі, включаючи сполуки загальної формули I, Структурний елемент I та Структурний елемент II, отримують за реакційними схемами, зображеними нижче. Крім того, в наступних схемах, в яких зазначаються конкретні кислоти, основи, реагенти, конденсуючі агенти, каталізатори, розчинники тощо, розуміється, що інші прийнятні кислоти, основи, реагенти, конденсуючі агенти, каталізатори, розчинники, тощо можуть використовуватися та є включеними в межі обсягу представленого винаходу. Модифікації умов реакції, наприклад, температури, тривалості реакції або їх комбінацій, є передбаченими як частина представленого винаходу.

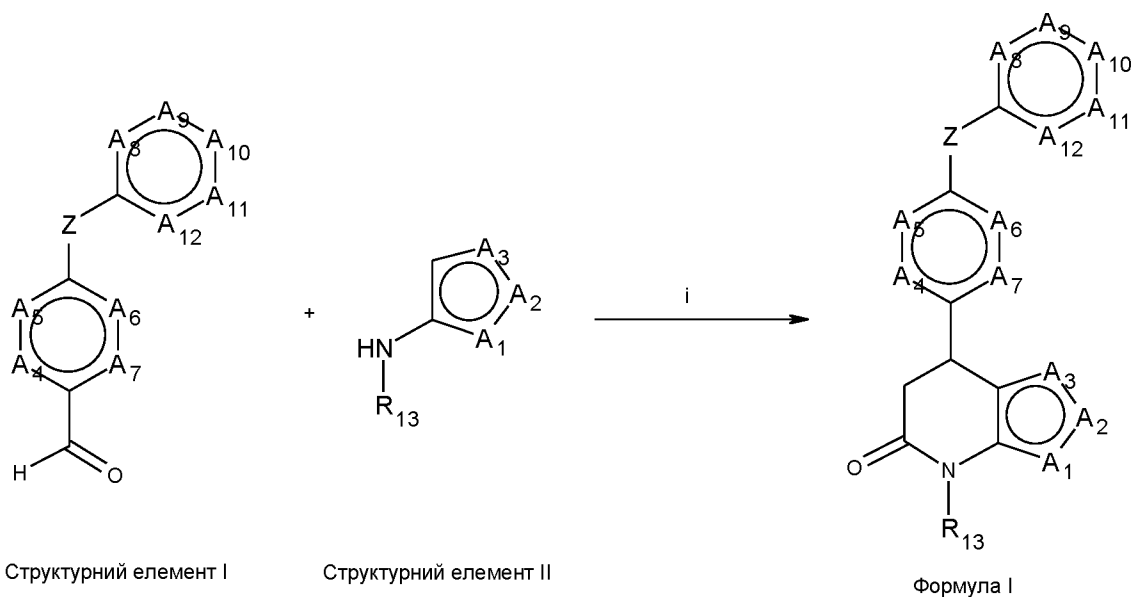
20 Сполуки, отримані з використанням загальних реакційних послідовностей, можуть мати недостатню чистоту. Сполуки можуть бути очищені з використанням будь-якого зі способів очищення органічних сполук, наприклад, кристалізації або колонкової хроматографії на силікагелі або оксиді алюмінію з використанням різних розчинників у відповідних співвідношеннях. Всі можливі стереоізомери розглядаються в межах обсягу винаходу.

25 Скорочення для матеріалів, які використовуються в схемах та прикладах реакцій, є наступними:

30 АсОН: оцтова кислота; АСN: ацетонітрил; АІВN: азобісізобутиронітрил; ВН₃•ТГФ: боран-тетрагідрофуран В0С2О: ди-трет-бутилдикарбонат; DАST: (діетиламіно)сульфуру трифлуорид; DBU: 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен; ДХМ: дихлорметан; DDQ: 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон; DIAD: діізопропілазодикарбоксилат; DiBAI-H: діізобутилалюмінію гідрид; DMAP: 4-диметиламінопіридин; ДМФ: N,N-диметилформамід; EDC: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід; Et₂O: діетиловий етер; EtOAc: етилацетат; HATU: 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксид гексафлуорфосфат; HOBt: гідроксибензотриазол; KOAc: калію ацетат; MeMgBr: метилмагнію бромід; MeOH: метанол; Me₂S•ВН₃: боран-диметилсульфід; NBS: N-бромсукцинімід; NMO: 4-метилморфоліну N-оксид; PdCl₂(PPh₃)₂: біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид; Pd(dppf)Cl₂: [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II); Pd(PPh₃)₄: тетра(трифенілфосфін)паладію(0); PhSCu(I): фенілсульфанілкупруму; PPh₃: трифенілфосфін; p-TsOH: паратолуолсульфонова кислота; tBuOK: калію трет-бутоксид; tBuONO: трет-бутилнітрил; TEA: триетиламін; TEMPO: 2,2,6,6-тетраметилпіперидинілоксил; ТГФ: тетрагідрофуран; TMS-Cl: триметилсиліл хлорид; TOSMIC: тозилметилізоціанід.

Хімічні назви переважно є назвами за IUPAC, створеними з використанням Marvin Sketch 17.24.1. Якщо хімічну сполуку називають з використанням як хімічної структури, так і хімічної назви, та якщо між структурою та назвою існує неоднозначність, структура переважає.

45 Схема 1



Структурний елемент I Структурний елемент II Формула I

Умови: і) кислота Мельдрума, MeOH

5 Як зображується на Схемі 1, похідні за винаходом, що мають Формулу I, в якій R₁₄ являє собою оксиген, кожен з R₁₅, R'₁₅ та R₁₆ являє собою H, та Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, можуть бути отримані за способами, відомими в даній галузі органічної хімії. Сполуки за винаходом можуть бути отримані за реакцією між похідною структурного елемента I, в якій Z, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше, похідною
10 структурного елемента II, в якій R₁₃, A₁, A₂ та A₃ мають значення, описані раніше, та кислотою Мельдрума.

Для отримання похідних формули I, в яких R₁₄ являє собою сульфур, похідні формули I, в яких R₁₄ являє собою оксиген, можуть взаємодіяти з, наприклад, реагентом Лавессона.

15 Для отримання похідних формули I, в яких R₁₄ являє собою нітроген, похідні формули I, в яких R₁₄ являє собою сульфур, можуть взаємодіяти з, наприклад, аміаком в MeOH.

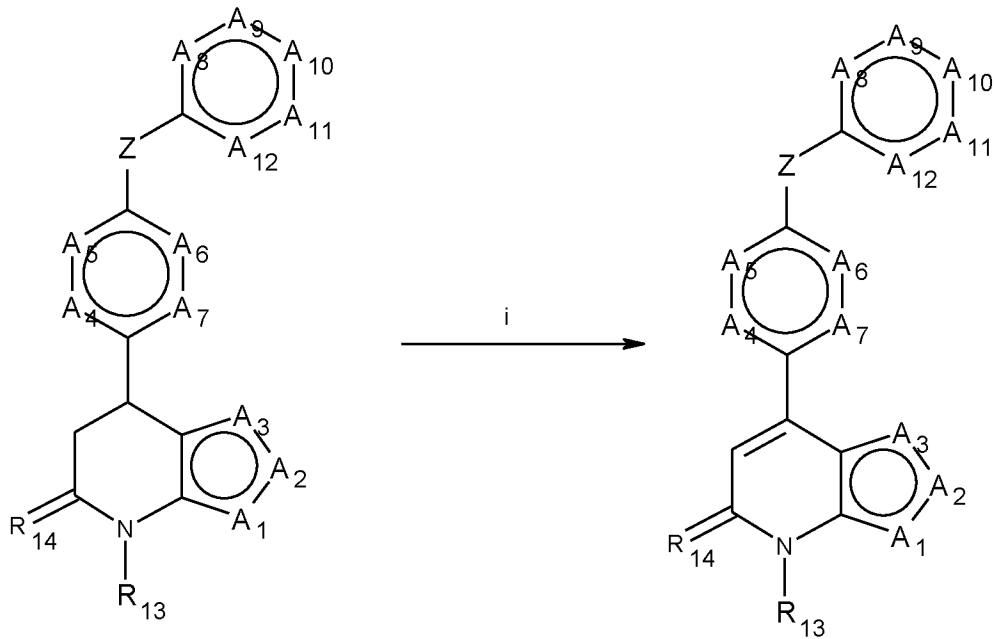
20 Якщо структурний елемент I містить амінний або альдегідний фрагмент в R₄-R₁₂, даний фрагмент має бути захищений належною захисною групою перед реакцією з похідною структурного елемента II та кислотою Мельдрума, та після чого захист має бути видаленим, використовуючи добре відомі способи, з отриманням бажаного аналогу Формули I. За даним способом можуть бути отримані аміни, які можуть бути далі дериватизовані, використовуючи добре відомі способи, з отриманням вторинних або третинних амінів або амідів.

Якщо один з R₄-R₇ в аналозі Формули I являє собою нітро, нітро може бути відновлена використовуючи, наприклад, залізо та амонію хлорид в суміші вода/ТГФ/MeOH, з отриманням аналога Формули I, що містить амін в R₄-R₇.

25 Якщо один з R₄-R₇ в аналозі Формули I являє собою метиловий естер, даний естер може бути омилений в основних умовах з отриманням відповідної карбонової кислоти. Коли дана кислота реагує зі спиртами та амінами, використовуючи способи, відомі в даній галузі, можуть утворюватися естери та аміди.

Схема 1b

30

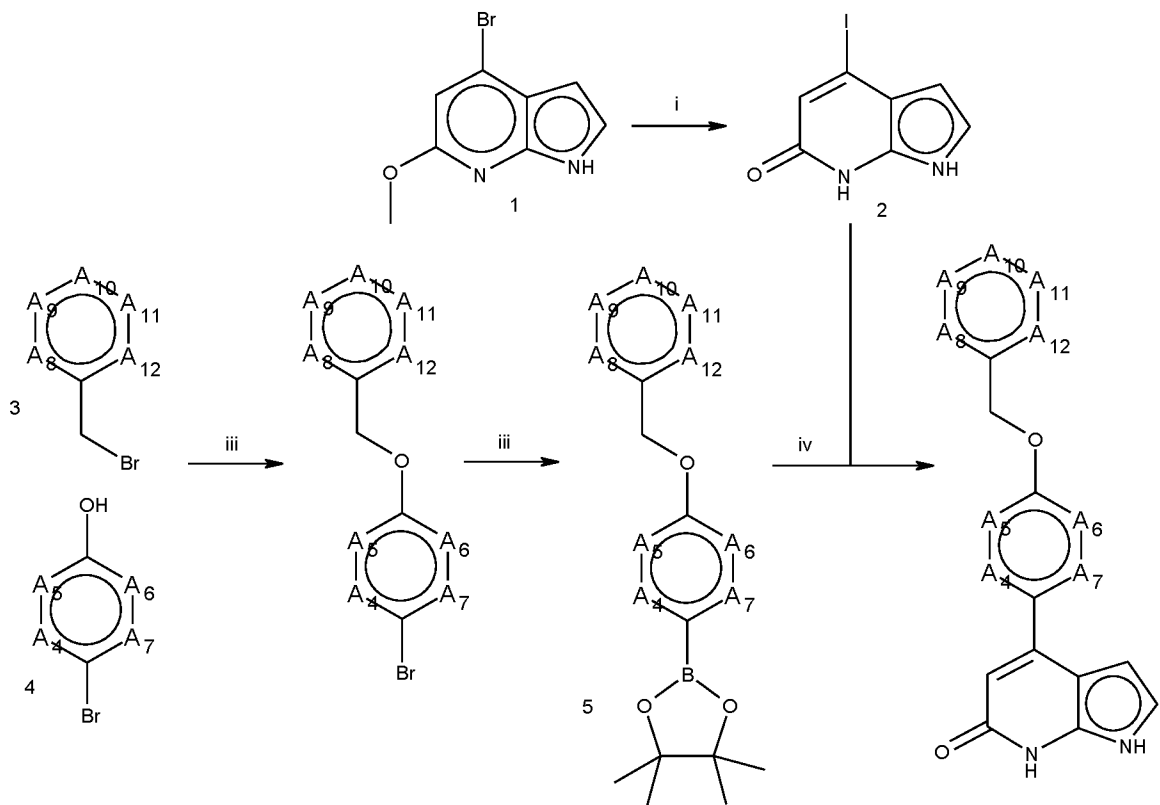


Умови: i) DDQ, 1,4-діоксан

5 Схема 1b зображує загальний шлях для отримання аналогів формули I, в яких Y являє собою подвійний зв'язок карбон-карбон, R₁₅ являє собою H, та Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше.

Похідні формули I, в якій Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, можуть бути окисненими, використовуючи наприклад, DDQ у відповідному розчиннику, для отримання похідних формули I, в яких Y являє собою подвійний зв'язок карбон-карбон.

10 Схема 1c



15 Умови: i) TMS-Cl, KI, ACN;

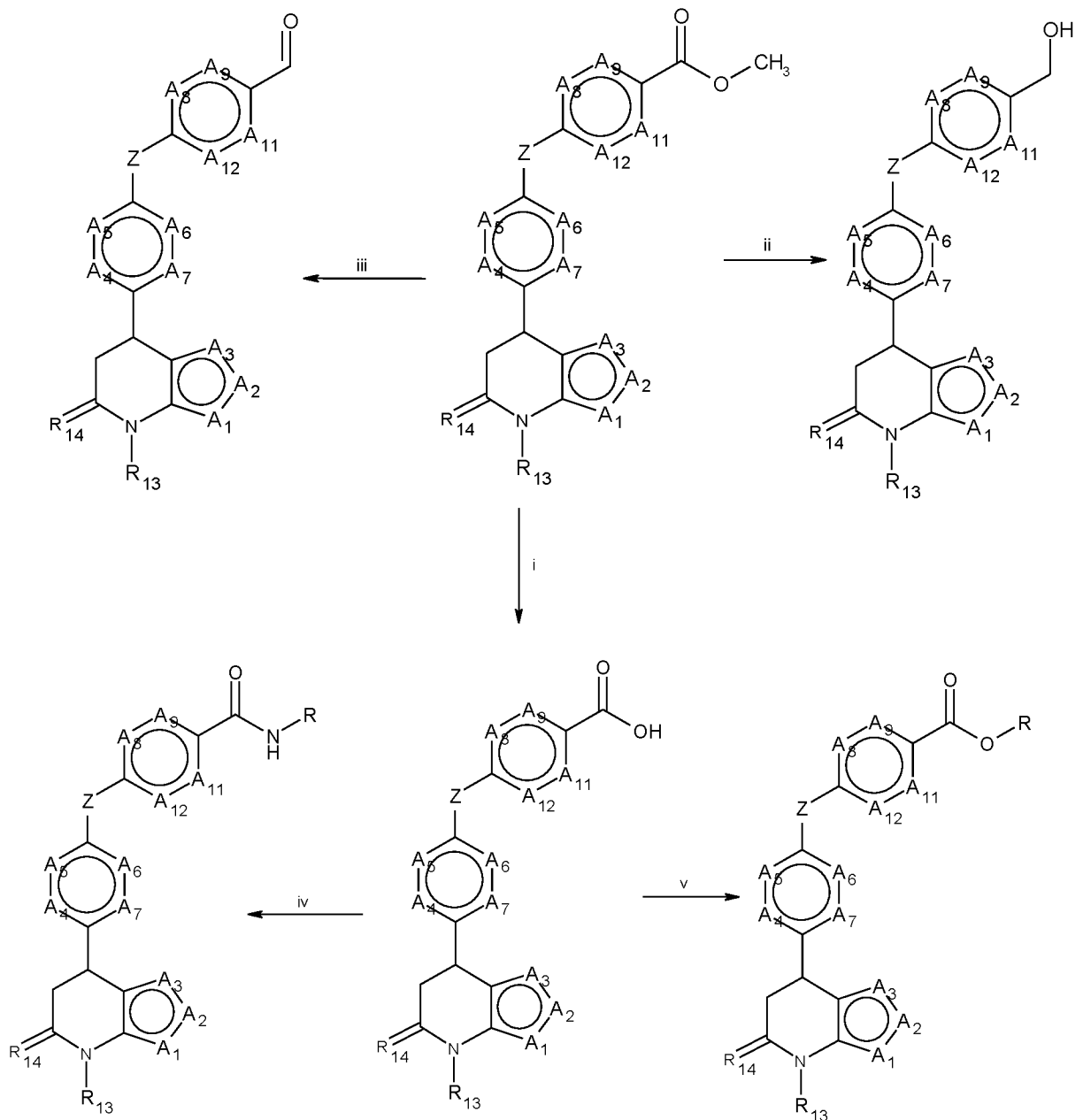
ii) K_2CO_3 , ACN;

iii) біс(пінаcolato)дибор, $Pd(DPPF)Cl_2 \bullet ДХМ$, КОАс, 1,4-діоксан; та,

iv) $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , 1,4-діоксан/вода.

5 Схема 1с показує альтернативний шлях отримання аналога Формули I, де Y являє собою
 подвійний зв'язок карбон-карбон, Z являє собою $-OCH_2$, A_1 являє собою NH, A_2 , та A_3 являють
 собою CH, R_{13} та R_{15} являють собою H, та $R_{14}=O$. A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_8 , A_9 , A_{10} , A_{11} та A_{12} мають
 значення, описані раніше. Бромпіролопиридин 1 може бути деметильованим, використовуючи,
 наприклад, TMS-Cl та KI в ACN. Коли дані умови застосовуються, бром заміщується на йод з
 отриманням йодпіролопиридину 2. Бороновоестерний структурний елемент 5 був отриманий
 10 шляхом сполучення бензилброміду 3 з фенолом 4, використовуючи, наприклад, K_2CO_3 , з
 наступним введенням боронового естеру, використовуючи, наприклад, біс(пінаcolato)дибор,
 $Pd(dppf)Cl_2 \bullet ДХМ$ та КОАс в 1,4-діоксані. Коли структурні елементи 2 та 5 були сполучені за
 реакцією, яка каталізується паладієм, використовуючи, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$ та K_2CO_3 в 1,4-
 діоксані/воді, були отримані відповідні аналоги Формули I.

15 Схема 1d



20

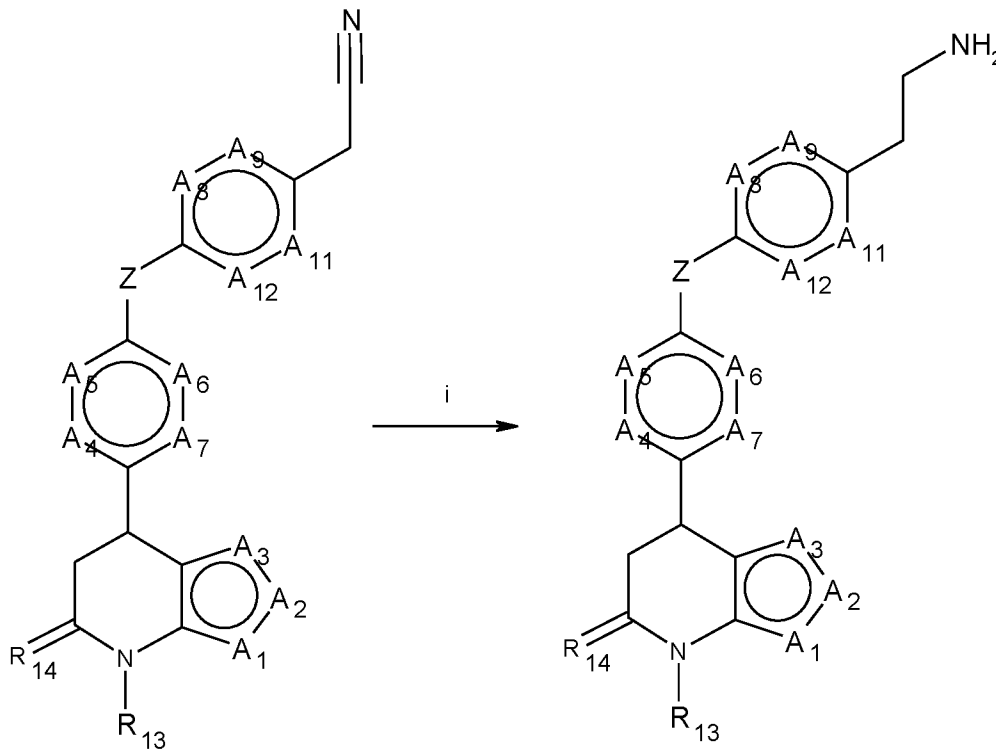
Умови: i) LiOH, ТГФ/вода;

ii) LiOH, ТГФ/вода з наступним $Me_2S \bullet BH_3$, ТГФ;

- iii) DiBAL-H, ТГФ;
- iv) RNH₂, EDC, DMAP, ДХМ; та,
- v) ROH, EDC, DMAP, ДМФ

5 Схема 1d зображує декілька варіантів, щоб функціоналізувати аналоги Формули I, в яких A₁₀ являє собою CR₁₀, де R₁₀ являє собою CO₂Me, Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, та кожен з R₁₅, R'₁₅ та R₁₆ являє собою H. Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше. Коли Формула I містить естерний фрагмент в R₁₀, він може бути омилений, використовуючи, наприклад, LiOH в ТГФ/воді, з отриманням карбоновокислотного аналога формули I. Карбоновокислотні аналоги можуть бути перетворені у відповідні амідні та естери, наприклад, за реакцією з амінами або спиртами, використовуючи добре відомі способи. В іншому випадку естерний фрагмент може бути відновлений з отриманням або -CH₂OH, або -CHO аналога. На схемі 1d це є проілюстрованим для R₁₀, дані перетворення також можуть застосовуватися для естерного фрагмента в будь-якому з

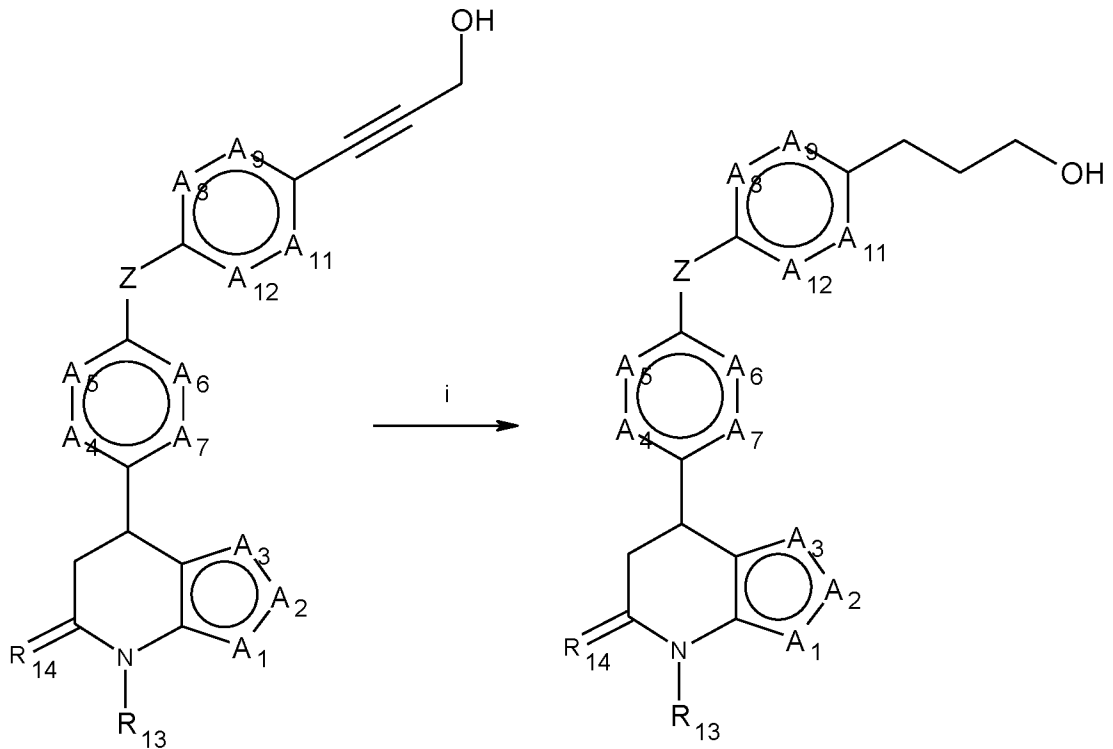
15 Схема 1e



Умови: i) аміак в MeOH, нікель Ренея, MeOH.

20 Схема 1e зображує загальний шлях для отримання аналогів формули I, в яких Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, та кожен з R₁₅, R'₁₅ та R₁₆ являє собою H. Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше. Коли Формула I містить нітрильний фрагмент в R₁₀, він може бути відновлений, використовуючи, наприклад, аміак в MeOH та нікель Ренея, як каталізатор, з отриманням насиченого алкільного аналога формули I. На схемі 1e це є проілюстрованим для R₁₀, але дані перетворення також можуть застосовуватися для нітрильного фрагмента в будь-якому з положень R₄-R₁₂.

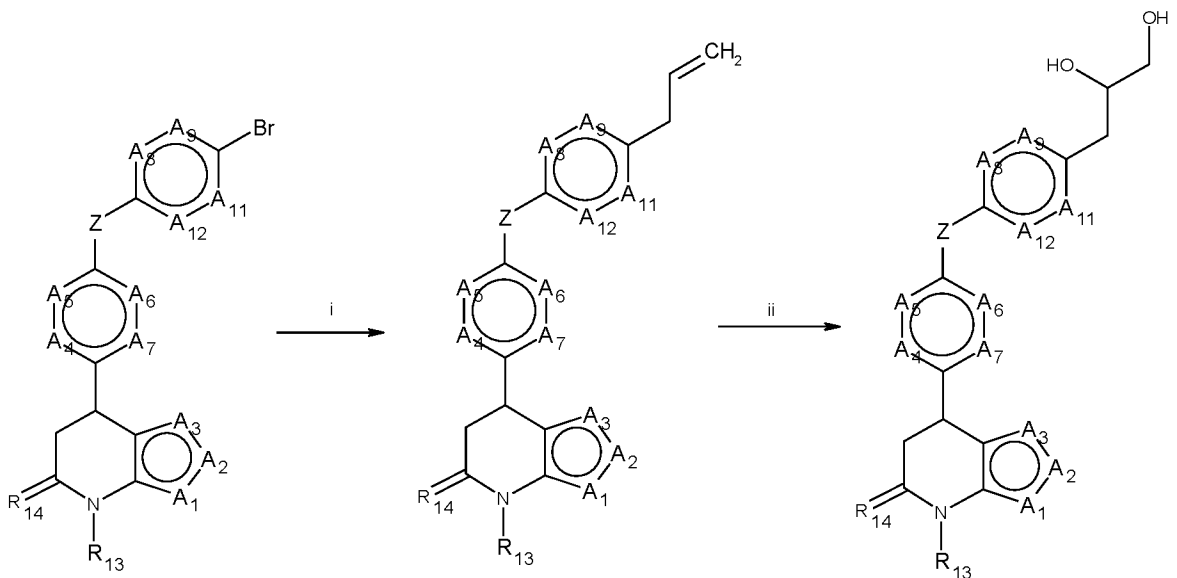
Схема 1f



Умови: i) Газоподібний водень, Pd/C, MeOH.

- 5 Схема 1f зображує загальний шлях для отримання аналогів формули I, в яких Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, та кожен з R₁₅, R'₁₅ та R₁₆ являє собою H. Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше. Коли Формула I містить потрійний зв'язок в R₁₀, він може бути відновлений, використовуючи, наприклад, газоподібний водень з Pd/C в MeOH, з отриманням аналога формули I з насиченим алкілом. Коли на схемі 1f це є проілюстрованим для R₁₀, дані перетворення також можуть застосовуватися для фрагмента з потрійним зв'язком в будь-якому з положень R₄-R₁₂.

10 Схема 1g



15

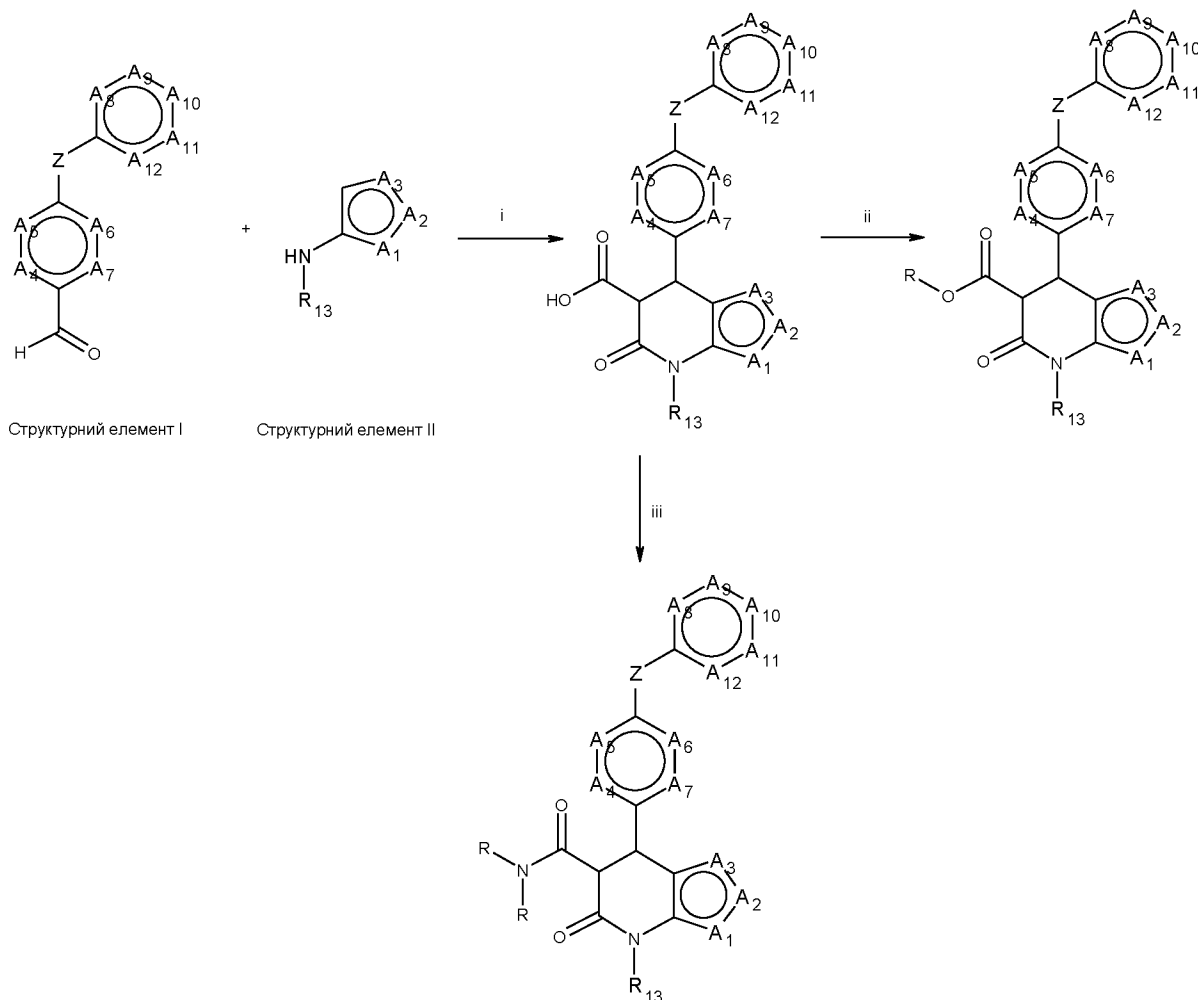
Умови: i) аліл-три-н-бутилолово, Pd(PPh₃)₂Cl, PPh₃, ДМФ; та, ii) OsO₄, NMO, ацетон/вода піридин

Схема 1g зображує загальний шлях для функціоналізуваннн аналогів Формули I, в яких Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, A₁₀ являє собою C-Br, кожен з R₁₅, R'₁₅ та R₁₆ являє собою H, та Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше. Бром, який міститься в аналозі, може взаємодіяти з аліл-три-н-бутилоловом в умовах

5 Стіле. Отриманий аліл, що міститься в аналозі формули I, може, крім того, взаємодіяти через дигідроксилювання за Urjohn з отриманням дигідроксилу, що містить аналог формули I. Коли на схемі 1g це є проілюстрованим для R₁₀, дані перетворення також можуть застосовуватися для фрагмента броду в будь-якому з положень R₄-R₁₂.

Схема 1h

10



Умови: i) кислота Мельдрума, MeOH;

15

ii) ROH, DIAD, PPh₃, ТГФ; та,

iii) R₂NH, EDC, DMAP, ДХМ.

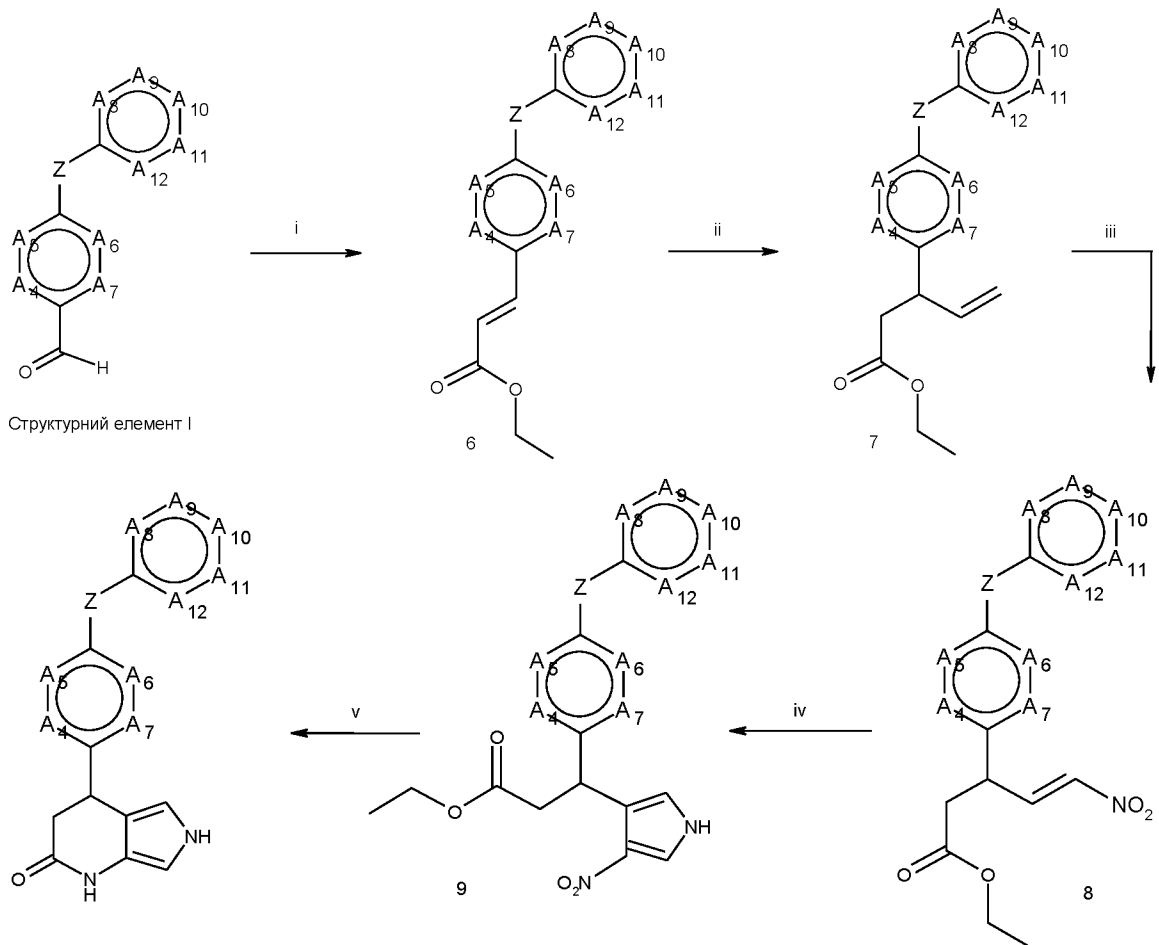
Схема 1h зображує загальний шлях для отримання аналогів формули I, в яких Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, R₁₄ являє собою оксиген, R₁₅ являє собою COOH, та кожен з R'₁₅ та R₁₆ являє собою H. Сполуки за винаходом можуть бути отримані за реакцією між

20 похідною структурного елемента I, в якому Z, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше, похідною структурного елемента II, в якому R₁₃, A₁, A₂, A₃ мають значення, описані раніше, та кислотою Мельдрума при кімнатній температурі.

Коли R₁₅ являє собою COOH, даний фрагмент карбонової кислоти може бути функціоналізованим до естеру, використовуючи, наприклад, спирт, DIAD та PPh₃ в ТГФ. Або

25 може бути функціоналізованим до аміда, використовуючи, наприклад, первинний або вторинний амін, EDO та DMAP в ДХМ.

Схема 1i

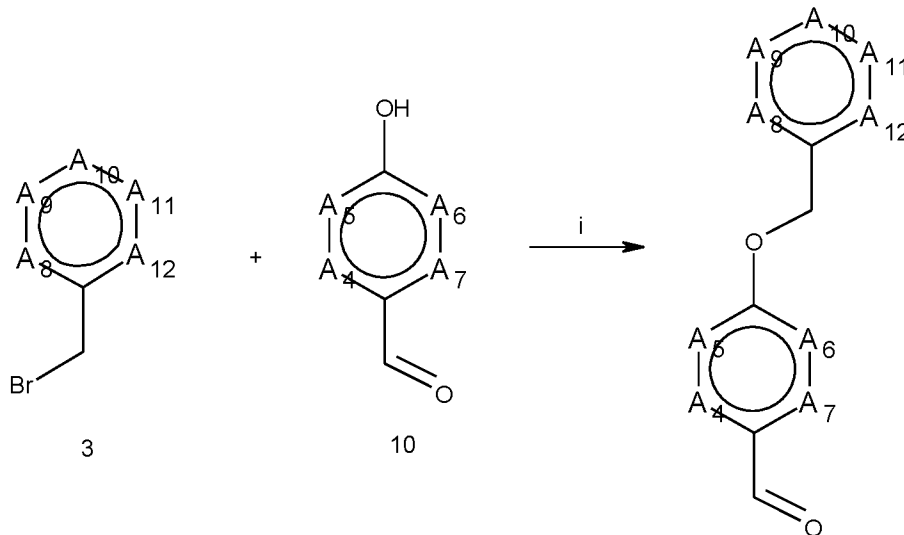


- Умови: i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$, tBuOK, Et_2O ;
 ii) CH_2CHMgBr , PhSCu(I), ТГФ;
 iii) TEMPO, tBuONO, 1,4-діоксан;
 iv) TOSMIC, tBuOK, ТГФ; та,
 v) Zn, AcOH.

Схема 1 ілюструє загальний шлях утворення аналогів формули I, в яких A_1 та A_3 являють собою CH, A_2 являє собою NH, Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон, R_{14} являє собою оксиген, R_{13} являє собою H, кожен з R_{15} , R'_{15} та R_{16} являє собою H та Z, A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_8 , A_9 , A_{10} , A_{11} та A_{12} мають значення, описані раніше.

Проміжна сполука 7 може бути отримана через реакцію Віттіга структурного елемента I, використовуючи, наприклад, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$ та t-BuOK в Et_2O , з наступною реакцією, наприклад, з вінілмагнію бромідом та PhSCu(I) в ТГФ. Наступне введення нітро групи в E-конформацію може бути досягнуте з використанням, наприклад, TEMPO та tBuONO в 1,4-діоксані. Пірольна проміжна сполука 9 була отримана через [3+2]циклопрієднання проміжної сполуки 8, використовуючи, наприклад, TOSMIC та t-BuOK в ТГФ. Відновлення нітро, з наступним замиканням кільця з отриманням аналога Формули I, здійснювали в одну стадію з використанням, наприклад, цинкового пилу в AcOH.

Схема 2



Умови: i) K_2CO_3 , ACN

5 Схема 2 зображує загальний спосіб отримання бензальдегідних похідних структурного елемента I, в яких Z являє собою $-OCH_2-$, та $A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}$ та A_{12} мають значення, описані раніше.

10 Алкілування парагідроксibenзальдегіду 10 з бензилгалогенідом 3 в основних умовах, використовуючи, наприклад, K_2CO_3 , дає відповідні бензальдегідні похідні структурного елемента I. Бажаний бензилгалогенід 3 може також бути отриманий з відповідного толуолу або бензилового спирту за реакціями бромовання, які є добре відомими в даній галузі.

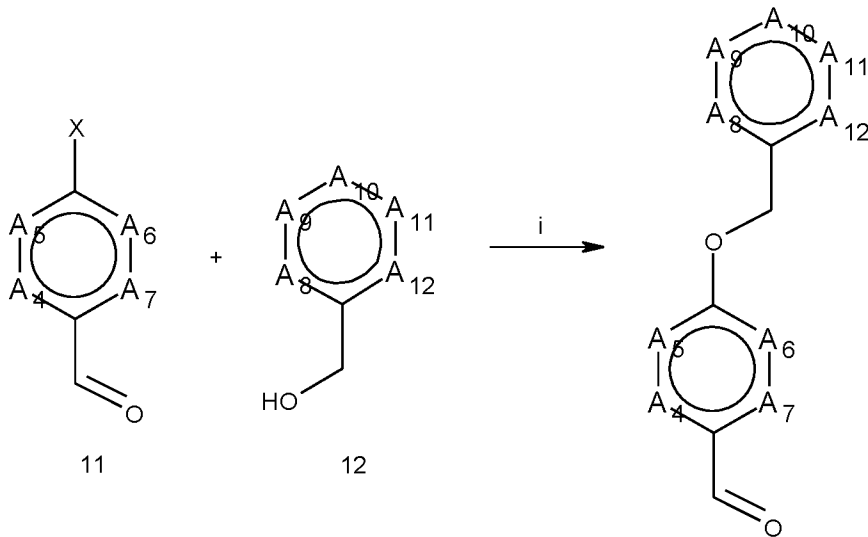
15 Похідні структурного елемента I, що містять один бромід в R_8-R_{12} , можуть бути додатково дериватизовані, після ацетального захисту альдегіда, використовуючи сполучення, що каталізуються паладієм. Після сполучення, з альдегіда видаляють захисну групу, знову отримуючи аналог структурного елемента I. Коли естерний фрагмент отримують після каталізованого паладієм сполучення, даний естерний фрагмент може бути відновлений, перед зняттям захисту з альдегіда, з отриманням гідроксильованого алкільного фрагмента в R_8-R_{12} . Потім з альдегіда видаляють захисну групу з отриманням бажаного аналога структурного елемента I. В іншому варіанті здійснення, коли естерний фрагмент отримують після каталізованої паладієм реакції, даний естер може взаємодіяти з реагентом Грін'яра з отриманням третинного спирта.

20 Аналог структурного елемента I, який містить гідроксил в R_{10} , може бути отриманий з відповідного бромвмісного аналога структурного елемента I, спочатку шляхом захисту альдегіда ацеталем. Потім бром перетворюють в бороновий естер через каталізоване паладієм сполучення, з наступною реакцією з гідрогенпероксидом для введення гідроксильного фрагмента. Після зняття захисту з альдегіда отримують аналог структурного елемента I.

25 Бром в R_8-R_{12} структурного елемента I може також бути заміщений етиленгліколем з використанням, наприклад, купруму (II) броміду та калію карбонату.

30 В іншому варіанті здійснення, коли R_4-R_7 в структурному елементі I є флуором, даний флуор може бути заміщений в основних умовах, таких як K_2CO_3 в ДМФ при $110^\circ C$, використовуючи відповідний амін, з отриманням відповідного алкіламінного аналога структурного елемента I.

Схема 2b



Умови: (X=F; коли A₅=A₆=N, то X=Cl)

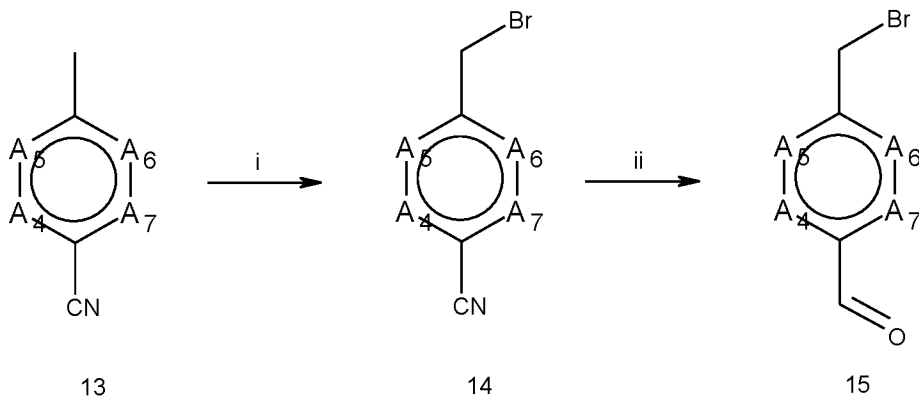
i) NaH, ДМФ

5 Схема 2b зображує альтернативний спосіб отримання бензальдегідних похідних структурного елемента I, в яких Z являє собою -OCH₂-, та A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ та A₁₂ мають значення, описані раніше.

Бензальдегід 11 може взаємодіяти з бензиловим спиртом 12 в основних умовах з використанням, наприклад, натрію гідриду в ДМФ, з отриманням аналога структурного елемента I.

10 Бензиловий спирт 12 може бути отриманий шляхом відновлення відповідного бензальдегіду з використанням, наприклад, комплексу BH₃•ТГФ.

Схема 3



15

Умови: i) NBS, AIBN, ACN; та,

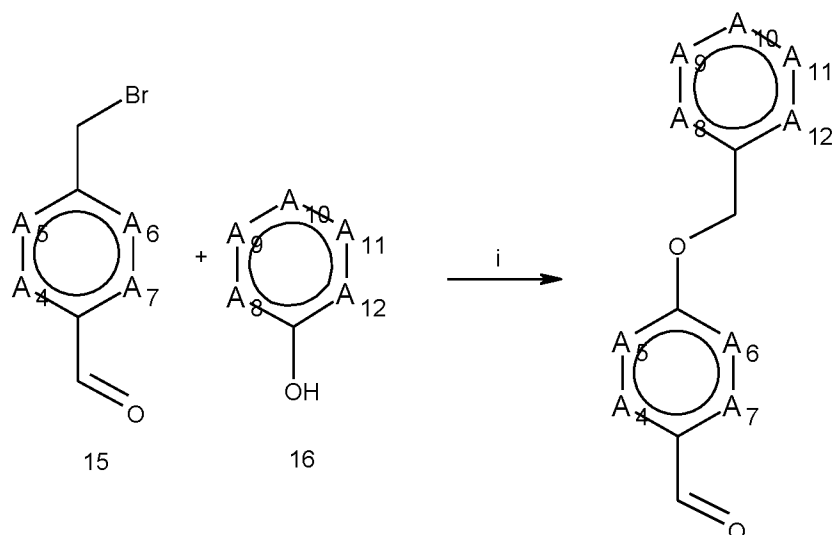
ii) DiBAL-H, толуол

20 Схема 3 зображує загальний спосіб отримання похідних бензальдегіда 15, в яких A₄, A₅, A₆, та A₇ мають значення, описані раніше.

Бромовання бензонітрилу 13, використовуючи, наприклад, NBS та AIBN в ACN, дає бензонітрил 14. Після відновлення нітрилу, використовуючи, наприклад, DiBAL-H в толуолі, можуть бути отримані бензальдегідні похідні 15.

Схема 3b

25



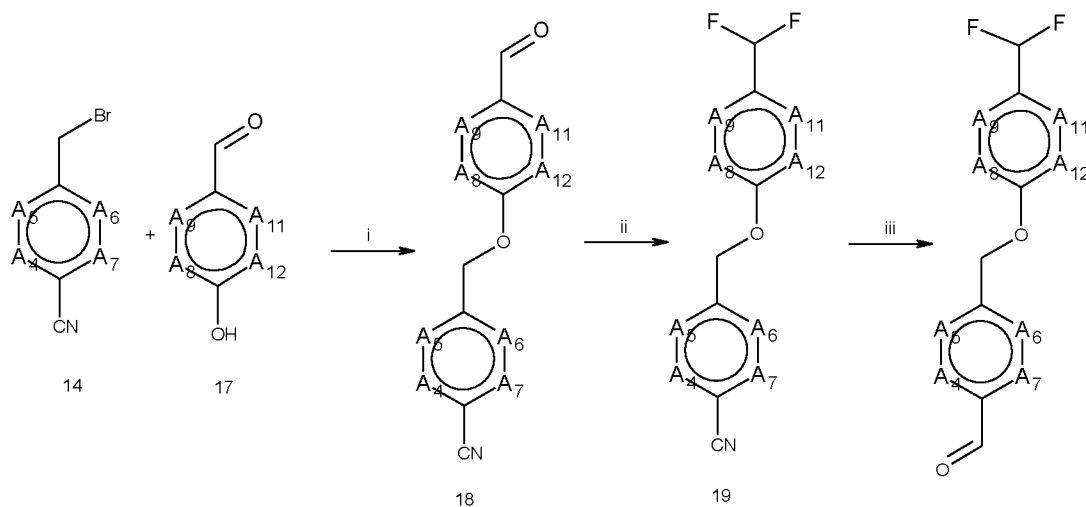
Умови: i) K_2CO_3 , ДМФ

5 Схема 3b зображує загальний спосіб отримання бензальдегідних похідних структурного елемента I, в якій Z являє собою $-CH_2O-$, та $A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}$ та A_{12} мають значення, описані раніше.

Алкилування фенолу 16 з бензальдегідом 15 в основних умовах, використовуючи, наприклад, K_2CO_3 , дає відповідні бензальдегідні похідні структурного елемента I.

10 Коли отриманий структурний елемент I містить бром у R_{10} , дане положення може бути функціоналізованим, використовуючи каталізовану паладієм реакцію, наприклад, з $Pd(PPh_3)_4$, CuI , DBU та пропаргіловим спиртом.

Схема 3c



15 Умови: i) K_2CO_3 , ACN;
ii) DAST, ДХМ; та,
iii) DiBAL-H, толуол.

20 Схема 3c зображує загальний спосіб отримання бензальдегідних похідних структурного елемента I, в яких A_{10} являє собою CF_2 , Z являє собою $-CH_2O-$, та $A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{11}$ та A_{12} мають значення, описані раніше. Алкилування фенолу 17 бензонітрилом 14 в основних умовах, використовуючи, наприклад, K_2CO_3 , дає відповідний альдегід 18. Альдегід можуть бути перетворені в CF_2 -групу, використовуючи агент флуорування, наприклад, DAST. Шляхом відновлення нітрилу, використовуючи, наприклад, DiBAL-H в толуолі, можуть бути отримані бензальдегідні похідні структурного елемента I. На схемі 3c це є проілюстрованим для R_{10} , дані перетворення також можуть застосовуватися для альдегідного фрагмента в будь-якому з

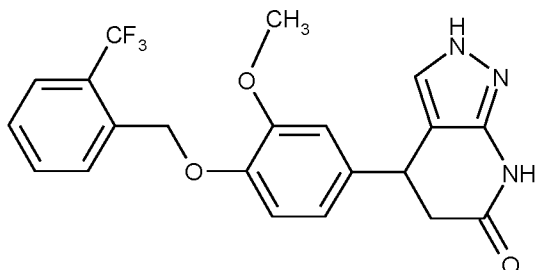
25 положень R_4 - R_{12} .
Наступні приклади є ілюстративним для представленого винаходу та не є призначеними для обмеження будь-яким чином обсягу винаходу.

ПРИКЛАДИ

Всі структурні елементи, які використовуються, є комерційно доступними, відомими або отриманими відповідно до способів, відомих кваліфікованим фахівцям в даній галузі.

Приклади 1-220

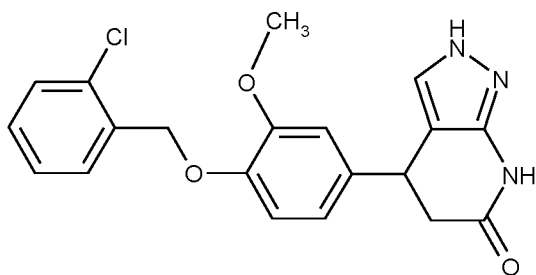
- 5 1: 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
b]піридин-6-он



- 10 i) До розчину 2-(трифлуорметил)бензилбромід (0,93 г) в ACN (60 мл) додавали K_2CO_3 (2,53 г) та ванілін (1,46 г). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С та перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриманий в результаті сирий продукт розподіляли між водою та ДХМ. Водний шар екстрагували двічі або більше ДХМ, та об'єднані органічні шари промивали насиченим
- 15 сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,76 г 3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}бензальдегіду. Продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки. ii) Продукт, отриманий на попередній стадії (377 мг), кислоту Мельдрума (175 мг) та 3-амінопіразол (101 мг) розчиняли в MeOH. Реакційну суміш нагрівали до 65 °С та перемішували протягом ночі. Після охолодження
- 20 до кімнатної температури, продукт осаджувався. Тверді речовини відфільтрували та промивали MeOH з отриманням 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
b]піридин-6-ону (289 мг) у вигляді майже білої твердої речовини. $MS(ES^+) m/z$ 418,2 (M+H)⁺.

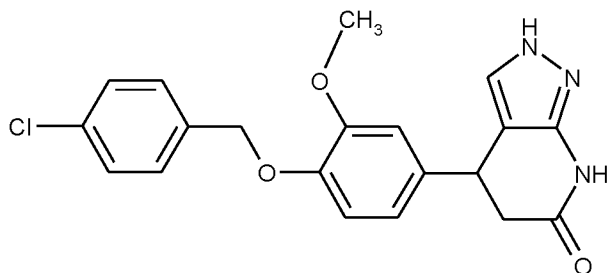
25 За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 1, використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували наступні сполуки.

2: 4-{4-[(2-хлорфеніл)метокси]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
b]піридин-6-он



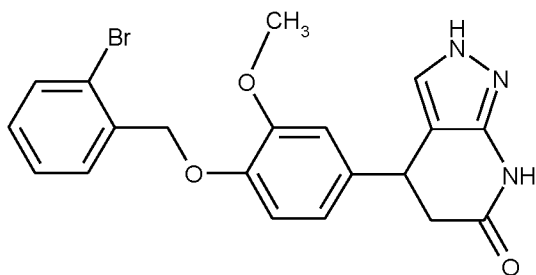
30 $MS(ES^+) m/z$ 384,2 (M+H)⁺.

3: 4-{4-[(4-хлорфеніл)метокси]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
b]піридин-6-он

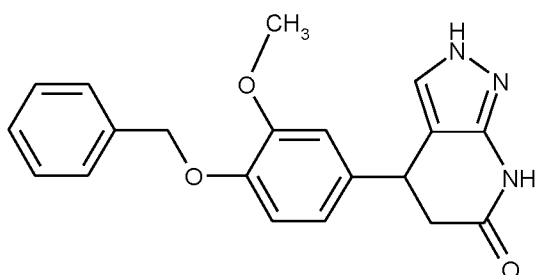


35 $MS(ES^+) m/z$ 384,2 (M+H)⁺.

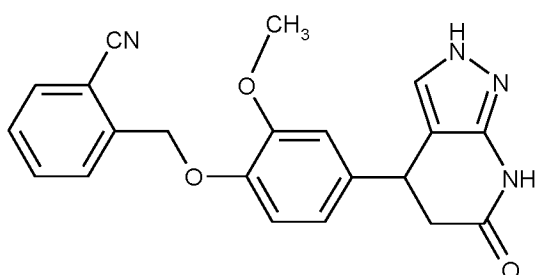
4: 4-{4-[(2-бромфеніл)метокси]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
b]піридин-6-он



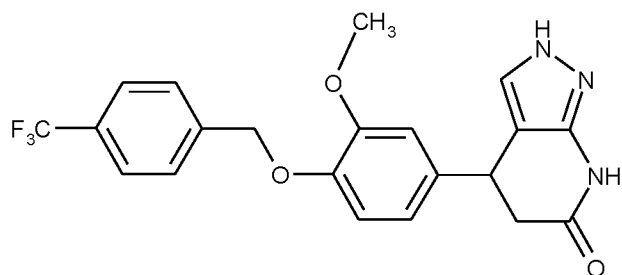
- 5 MC(ЕС⁺) m/z 350,2 (M+H)⁺.
5: 4-[4-(бензилокси)-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



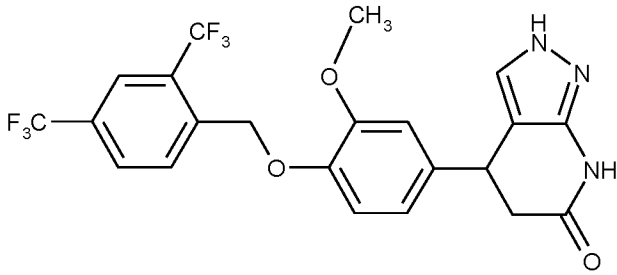
- 10 MC(ЕС⁺) m/z 428,2 (M+H)⁺.
6: 2-(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}феноксиметил)бензонітрил



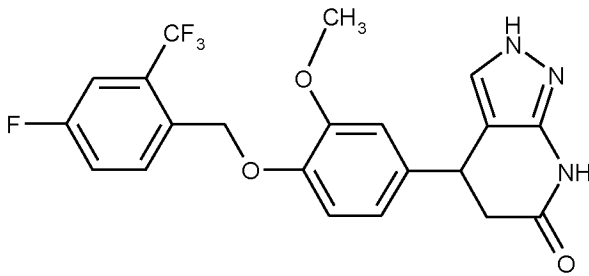
- 15 MC(ЕС⁺) m/z 375,2 (M+H)⁺.
7: 4-(3-метоксі-4-{4-(трифлуорметил)феніл}метоксі}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



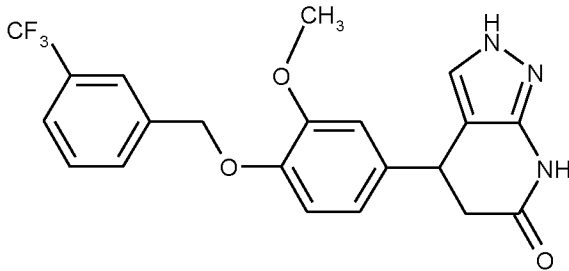
- 20 MC(ЕС⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.
8: 4-(4-{2,4-біс(трифлуорметил)феніл}метоксі}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



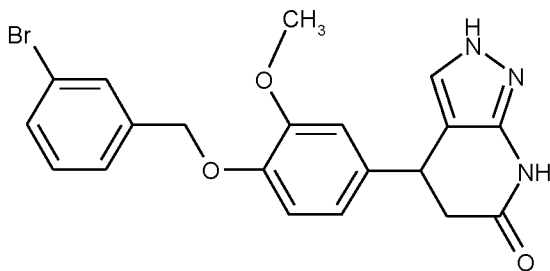
- 5 МС(ЕС⁺) m/z 486,2 (M+H)⁺.
 9: 4-(4-([4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



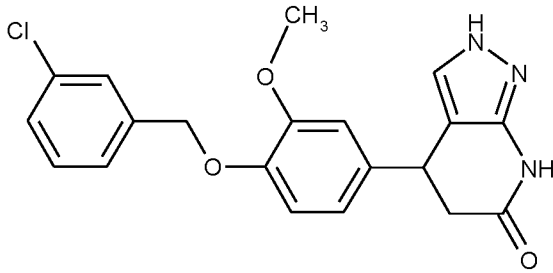
- 10 МС(ЕС⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.
 10: 4-(3-метокси-4-([3-(трифлуорметил)феніл]метокси)феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



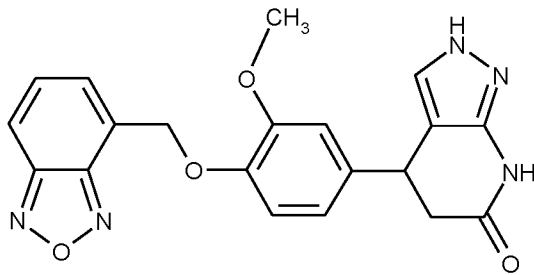
- 15 МС(ЕС⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.
 11: 4-(4-([3-бромфеніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



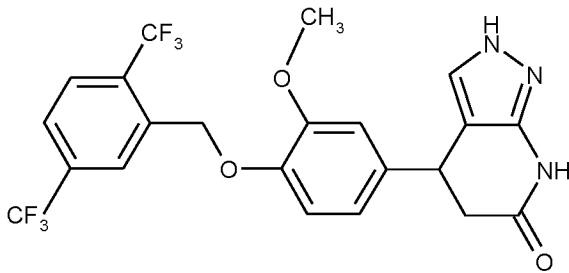
- 20 МС(ЕС⁺) m/z 428,2 (M+H)⁺.
 12: 4-(4-([3-хлорфеніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



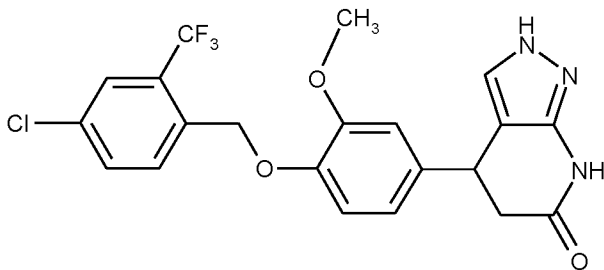
- 5 МС(ЕС⁺) m/z 384,2 (M+H)⁺.
 13: 4-[4-[(2,1,3-бензоксадіазол-4-іл)метокси]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



- 10 МС(ЕС⁺) m/z 392,1 (M+H)⁺.
 14: 4-[4-[(2,1,3-бензоксадіазол-4-іл)метокси]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

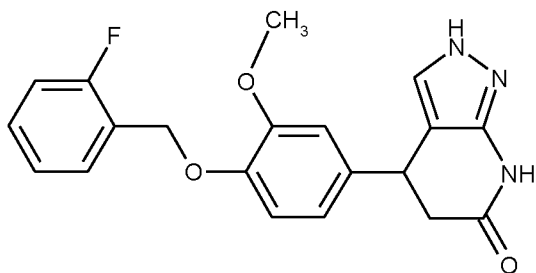


- 15 МС(ЕС⁺) m/z 486,2 (M+H)⁺.
 15: 4-[4-[[4-хлор-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



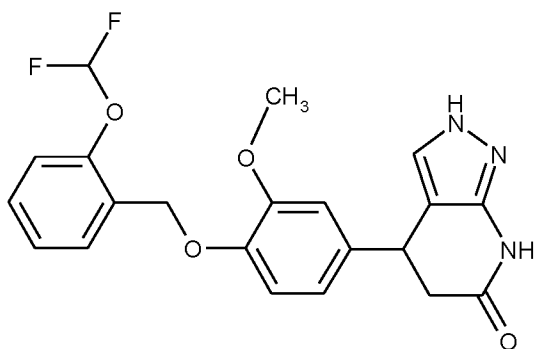
- 20 МС(ЕС⁺) m/z 452,2 (M+H)⁺.
 16: 4-[4-[(2-флуорфеніл)метокси]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

25



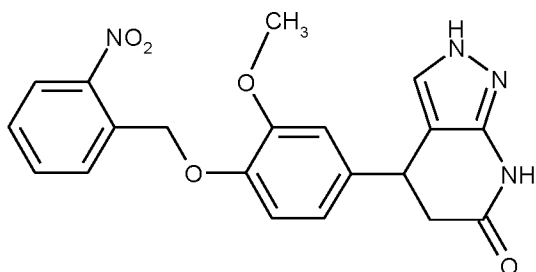
MC(EC⁺) m/z 368,2 (M+H)⁺.

- 5 17: 4-(4-[[2-(дифлуорметокси)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
b]піридин-6-он



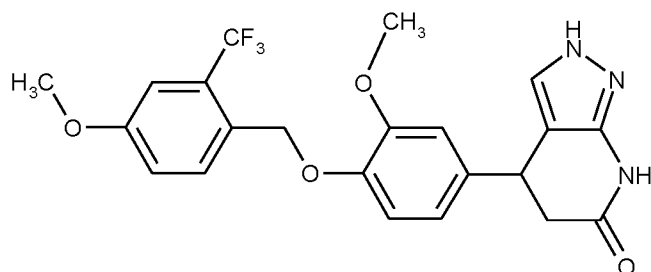
MC(EC⁺) m/z 416,2 (M+H)⁺.

- 10 18: 4-{3-метокси-4-[(2-нітрофеніл)метокси]феніл}-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
b]піридин-6-он



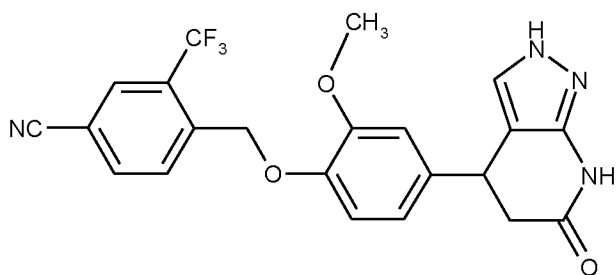
MC(EC⁺) m/z 395,2 (M+H)⁺.

- 15 19: 4-(3-метокси-4-[[4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-
b]піридин-6-он

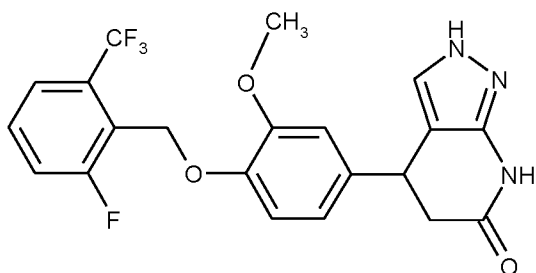


MC(EC⁺) m/z 448,2 (M+H)⁺.

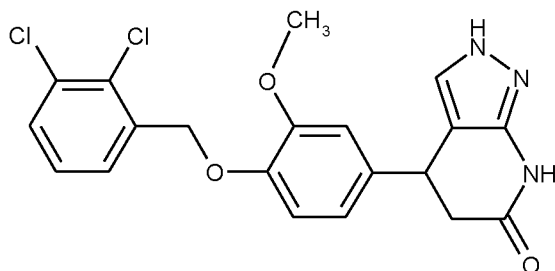
- 20 20: 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
b]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-
(трифлуорметил)бензонітрил



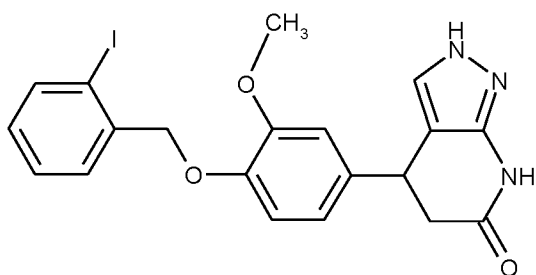
- 5 МС(ЕС⁺) m/z 443,2 (M+H)⁺.
 21: 4-(4-[[2-флуор-6-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



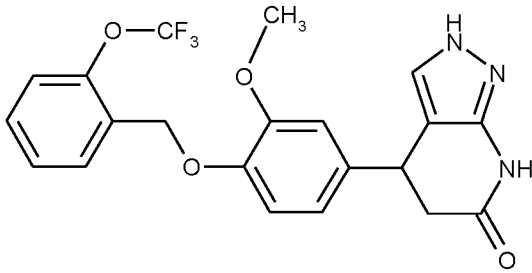
- 10 МС(ЕС⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.
 22: 4-(4-[[2,1,3-бензоксадіазол-4-іл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



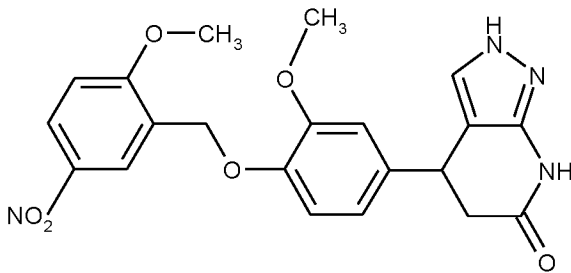
- 15 МС(ЕС⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.
 23: 4-(4-[[2-йодфеніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



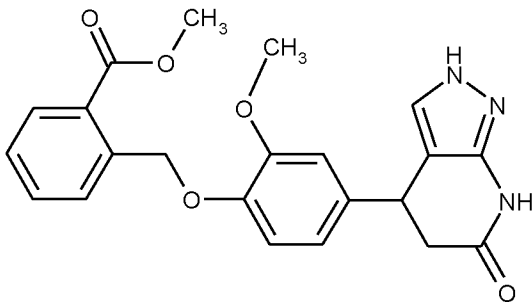
- 20 МС(ЕС⁺) m/z 476,2 (M+H)⁺.
 24: 4-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметокси)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



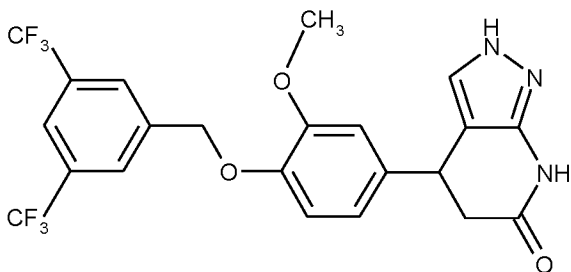
- 5 **MC(ЕС⁺) m/z 434,2 (M+H)⁺.**
**25: 4-(3-метокси-4-[(2-метокси-5-нітрофеніл)метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
 б]піридин-6-он**



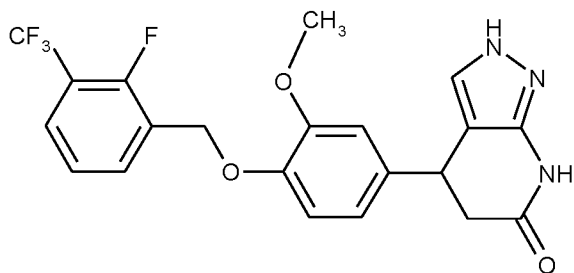
- 10 **MC(ЕС⁺) m/z 425,2 (M+H)⁺.**
**26: метил 2-(2-метокси-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-б]піридин-4-
 іл}феноксиметил)бензоат**



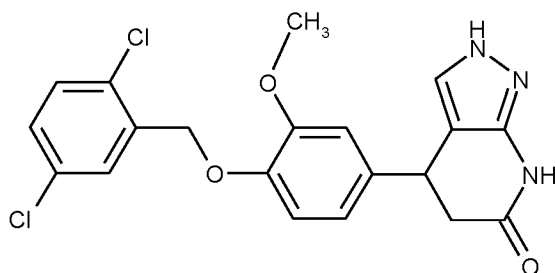
- 15 **MC(ЕС⁺) m/z 408,2 (M+H)⁺.**
**27: 4-{4-[(3,5-трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл}-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
 б]піридин-6-он**



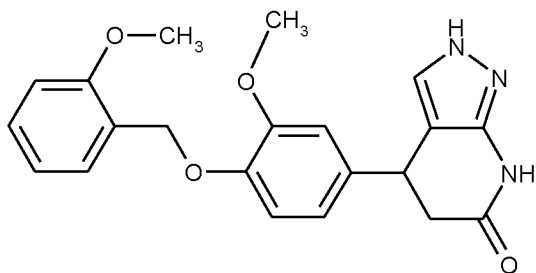
- 20 **MC(ЕС⁺) m/z 486,2 (M+H)⁺.**
**28: 4-(4-{[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
 піразоло[3,4-б]піридин-6-он**
- 25



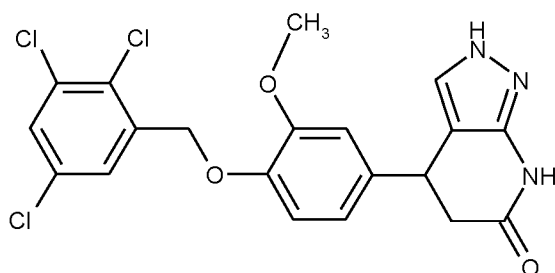
- 5 **MC(ES⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.**
**29: 4-[4-[(2,5-дихлорфеніл)метокси]-3-метоксифеніл]-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
 б]піридин-6-он**



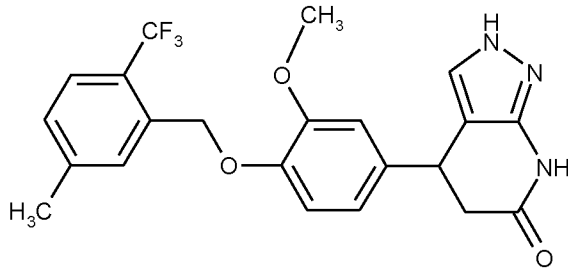
- 10 **MC(ES⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.**
**30: 4-{3-метокси-4-[(2-метоксифеніл)метокси]феніл}-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
 б-он**



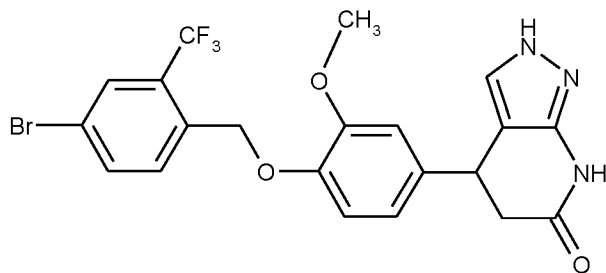
- 15 **MC(ES⁺) m/z 380,2 (M+H)⁺.**
**31: 4-{3-метокси-4-[(2,3,5-трихлорфеніл)метокси]феніл}-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
 б]піридин-6-он**



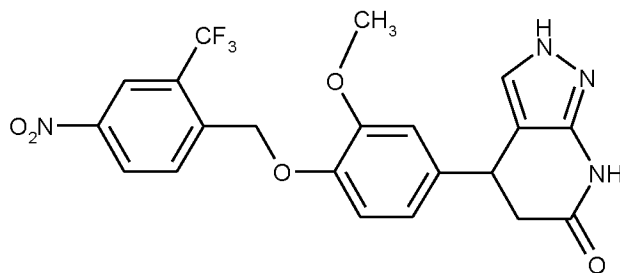
- 20 **MC(ES⁺) m/z 452,2 (M+H)⁺.**
**32: 4-(3-метокси-4-[[5-метил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
 піразоло[3,4-б]піридин-6-он**



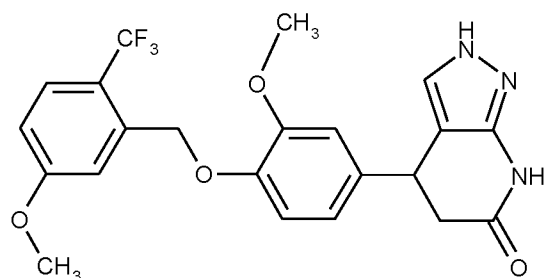
- 5 МС(ЕС⁺) m/z 432,2 (М+Н)⁺.
 33: 4-(4-[[4-бром-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



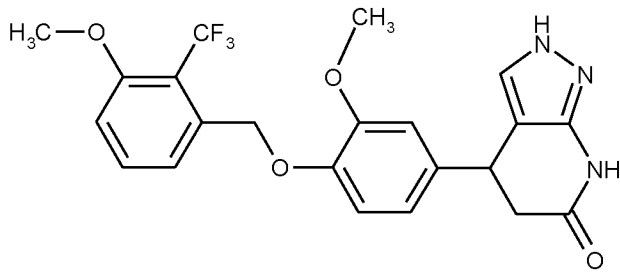
- 10 МС(ЕС⁺) m/z 496,2 (М+Н)⁺.
 34: 4-(3-метокси-4-[[4-нітро-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



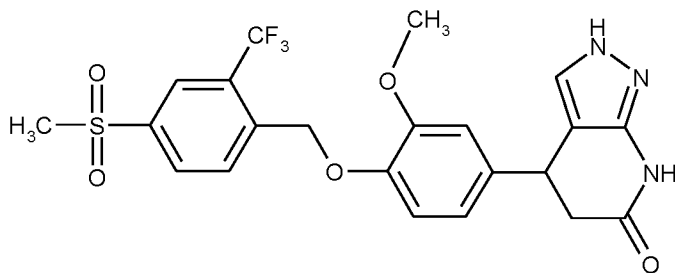
- 15 МС(ЕС⁺) m/z 463,2 (М+Н)⁺.
 35: 4-(3-метокси-4-[[5-метокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



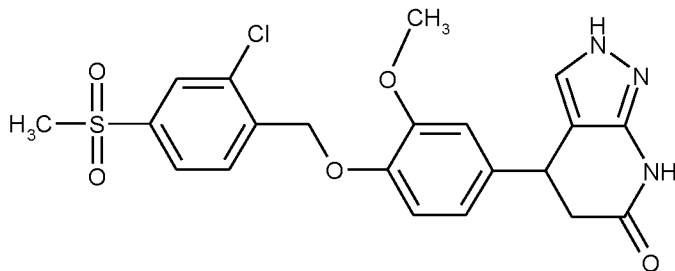
- 20 МС(ЕС⁺) m/z 448,2 (М+Н)⁺.
 36: 4-(3-метокси-4-[[3-метокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



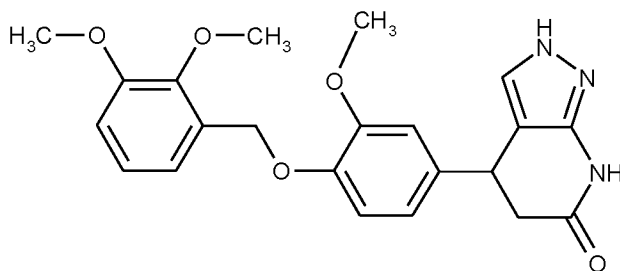
- 5 MC(ЕС⁺) m/z 496,2 (M+H)⁺
 37: 4-(4-[[4-метансульфоніл-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-
 2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



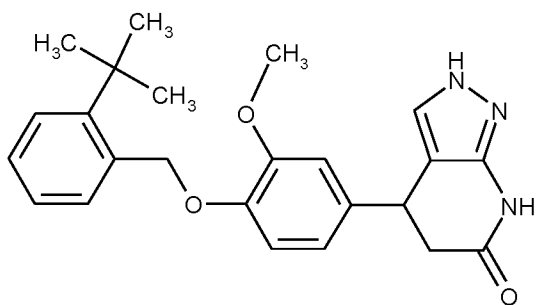
- 10 MC(ЕС⁺) m/z 496,2 (M+H)⁺.
 38: 4-(4-[(2-хлор-4-метансульфонілфеніл)метокси]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
 піразоло[3,4-b]піридин-6-он



- 15 MC(ЕС⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.
 39: 4-(4-[(2,3-диметоксифеніл)метокси]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
 b]піридин-6-он

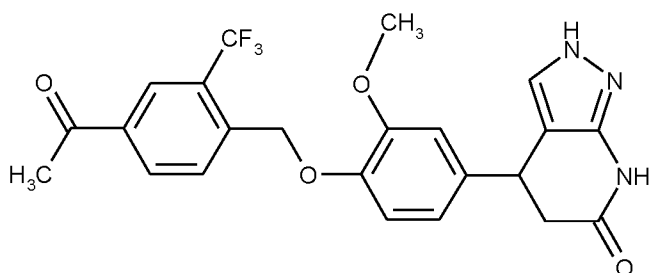


- 20 MC(ЕС⁺) m/z 410,2 (M+H)⁺.
 40: 4-(4-[(2-трет-бутилфеніл)метокси]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-
 b]піридин-6-он



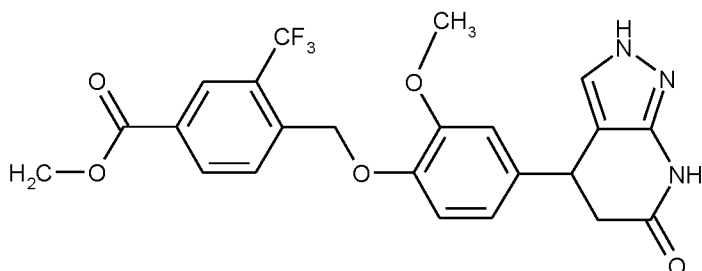
МС(ЕС⁺) m/z 406,2 (M+H)⁺.

- 5 41: 4-(4-[[4-ацетил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



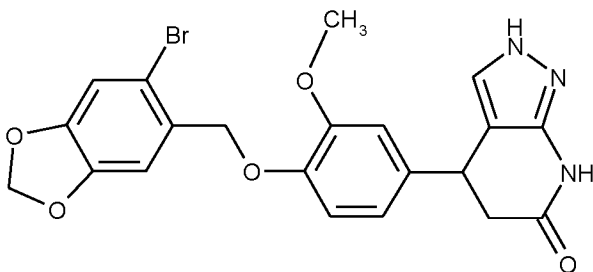
МС(ЕС⁺) m/z 460,1 (M+H)⁺.

- 10 42: метил 4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}фенокси)метил]-3-(трифлуорметил)бензоат



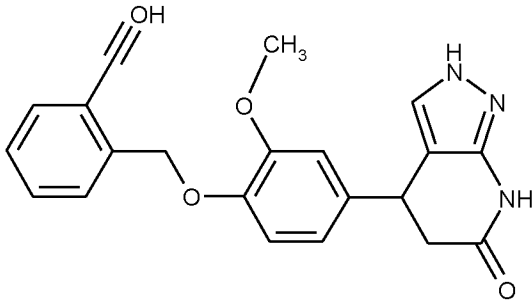
МС(ЕС⁺) m/z 476,1 (M+H)⁺.

- 15 43: 4-(4-[(6-бром-2Н-1,3-бензодіоксол-5-іл)метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

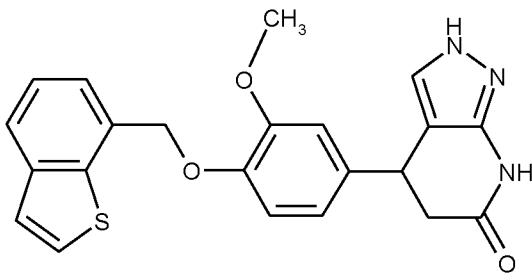


МС(ЕС⁺) m/z 472,0 (M+H)⁺.

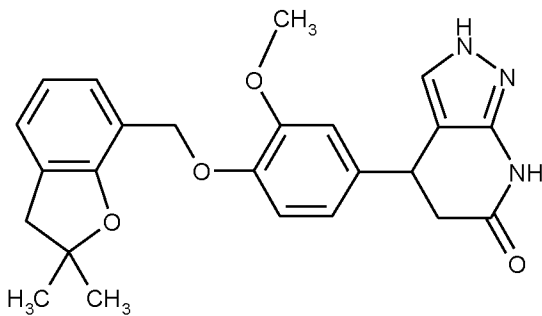
- 20 44: 4-(4-[(2-етинілфеніл)метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



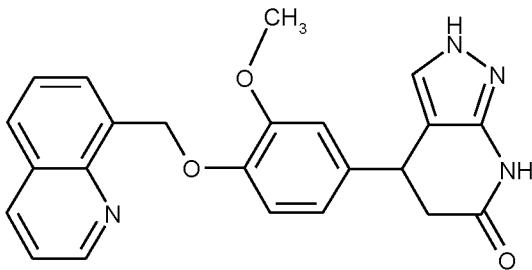
- 5 **MC(EC⁺) m/z 374,1 (M+H)⁺.**
45: 4-{4-[(1-бензотіофен-7-іл)метокси]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



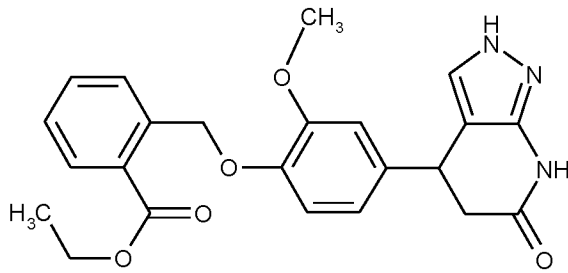
- 10 **MC(EC⁺) m/z 406,1 (M+H)⁺.**
46: 4-{4-[(2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)метокси]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



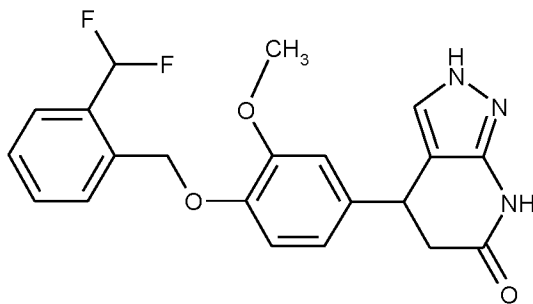
- 15 **MC(EC⁺) m/z 420,2 (M+H)⁺.**
47: 4-{3-метокси-4-[(хінолін-8-іл)метокси]феніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



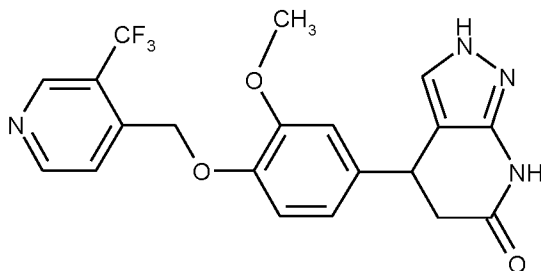
- 20 **MC(EC⁺) m/z 401,2 (M+H)⁺.**
48: етил 2-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}феноксид)метил]бензоат



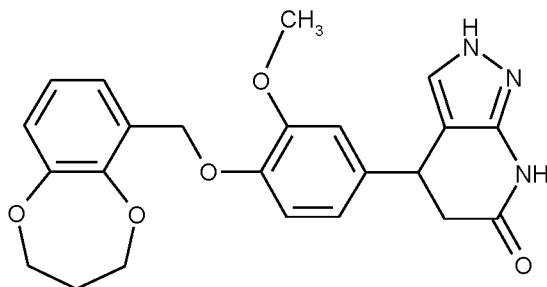
- 5 **МС(ЕС⁺) m/z 422,2 (M+H)⁺.**
49: 4-(4-[[2-(дифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



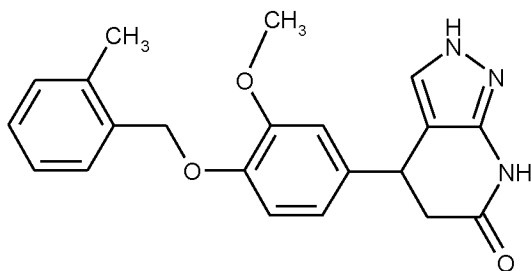
- 10 **МС(ЕС⁺) m/z 400,1 (M+H)⁺.**
50: 4-(3-метокси-4-[[3-(трифлуорметил)піридин-4-іл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



- 15 **МС(ЕС⁺) m/z 419,1 (M+H)⁺.**
51: 4-(4-[[3,4-дигідро-2Н-1,5-бензодіоксепін-6-іл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

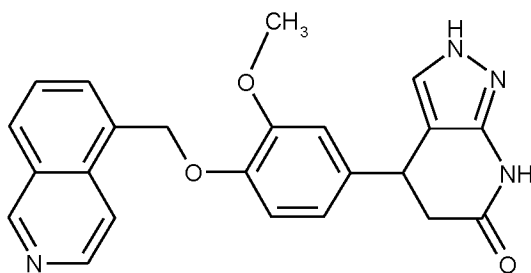


- 20 **МС(ЕС⁺) m/z 422,2 (M+H)⁺.**
52: 4-(3-метокси-4-[[2-метилфеніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



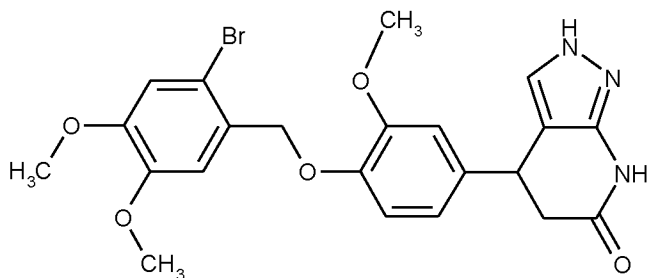
MC(EC⁺) m/z 364,2 (M+H)⁺.

5 он 53: 4-{4-[(isoxinolin-5-yl)метокси]-3-метоксифеніл}-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-б]піридин-6-



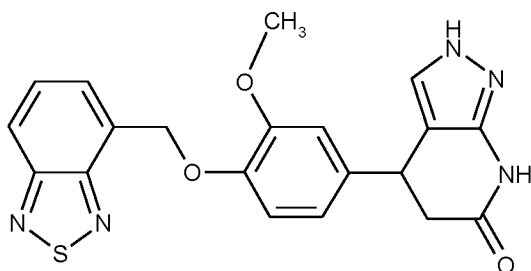
MC(EC⁺) m/z 401,2 (M+H)⁺.

10 он 54: 4-{4-[(2-бром-4,5-диметоксифеніл)метокси]-3-метоксифеніл}-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



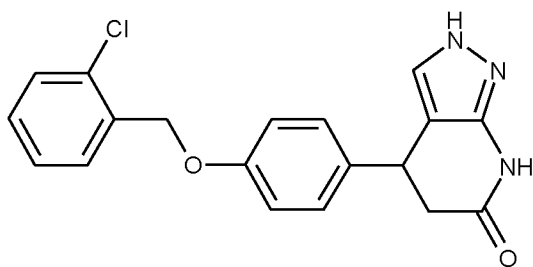
MC(EC⁺) m/z 488,1 (M+H)⁺.

15 он 55: 4-{4-[(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)метокси]-3-метоксифеніл}-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



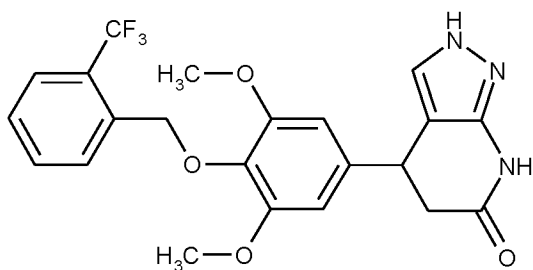
MC(EC⁺) m/z 408,1 (M+H)⁺.

20 он 56: 4-(3-метокси-4-{3-(трифлуорметил)піридин-2-іл}метокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



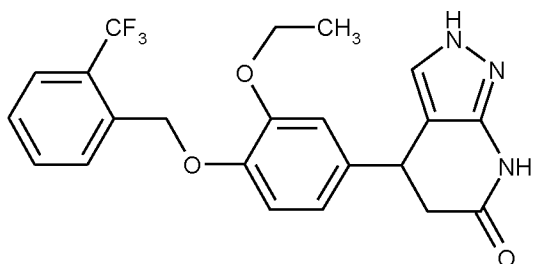
MC(ЕС⁺) m/z 354,2 (M+H)⁺.

- 5 61: 4-(3,5-диметокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



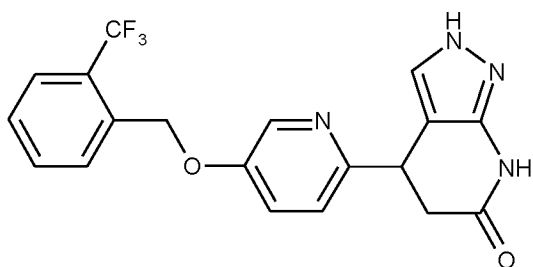
MC(ЕС⁺) m/z 448,2 (M+H)⁺.

- 10 62: 4-(3-етокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



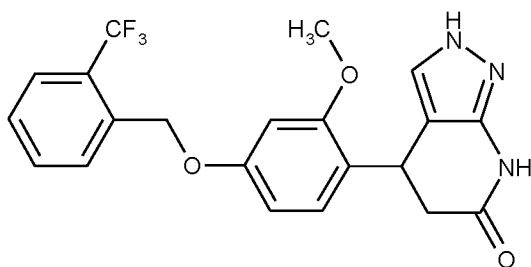
MC(ЕС⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.

- 15 63: 4-(5-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]піридин-2-іл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



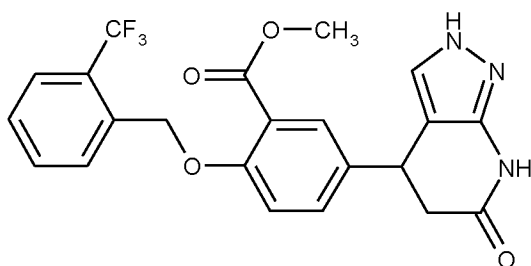
MC(ЕС⁺) m/z 389,2 (M+H)⁺.

- 20 64: 4-(2-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



MC(ЕС⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

- 5 65: метил 5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}-2-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}бензоат



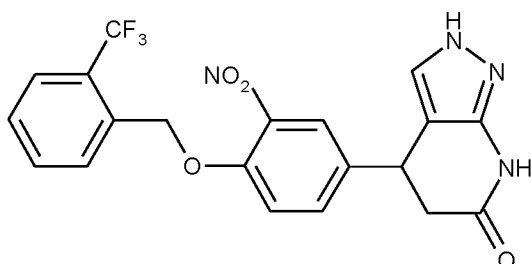
MC(ЕС⁺) m/z 446,2 (M+H)⁺.

- 10 66: 4-(2-флуор-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



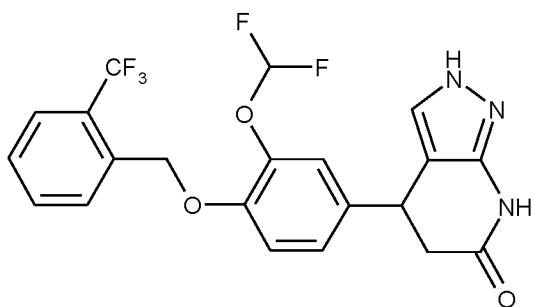
MC(ЕС⁺) m/z 406,2 (M+H)⁺.

- 15 67: 4-(3-нітро-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



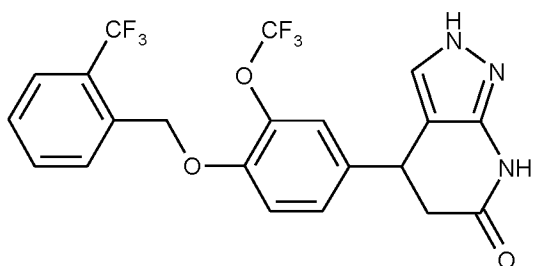
MC(ЕС⁺) m/z 433,2 (M+H)⁺.

- 20 68: 4-[3-(дифлуорметокси)-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



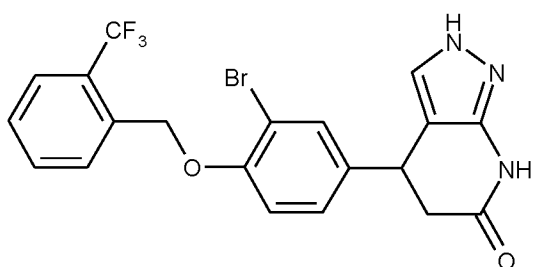
МС(ЕС⁺) m/z 454,1 (M+H)⁺.

- 5 69: 4-[3-(трифлуорметокси)-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл]-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



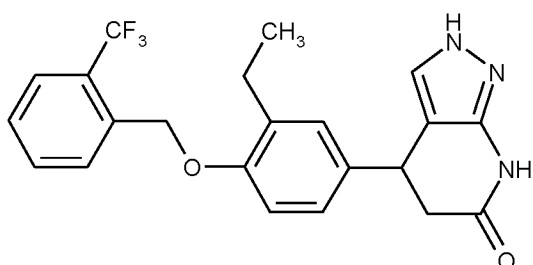
МС(ЕС⁺) m/z 472,1 (M+H)⁺.

- 10 70: 4-(3-бром-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



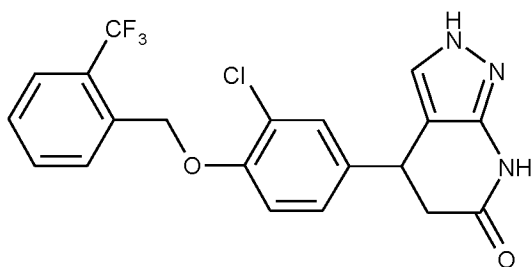
МС(ЕС⁺) m/z 466,2 (M+H)⁺.

- 15 71: 4-(3-етил-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

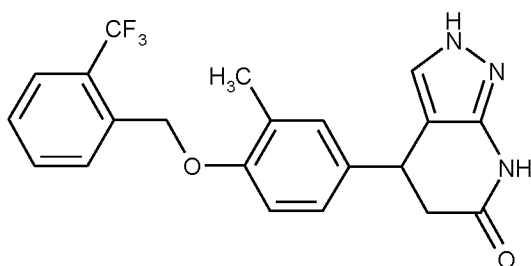


МС(ЕС⁺) m/z 416,2 (M+H)⁺.

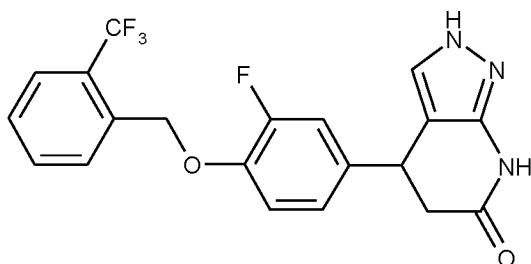
- 20 72: 4-(3-хлор-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



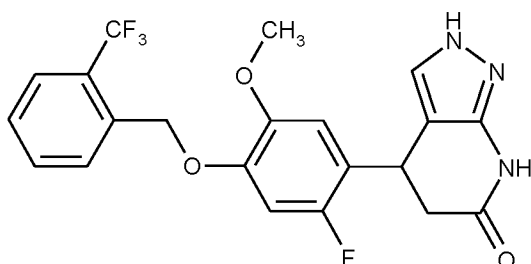
- 5 MC(ES+) m/z 422,1 (M+H)+.
73: 4-(3-метил-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



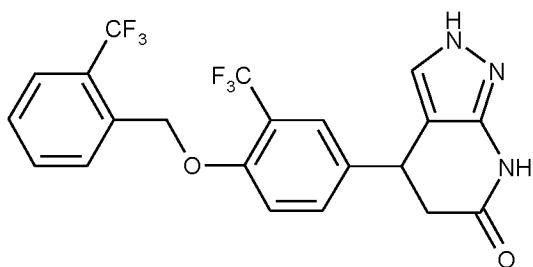
- 10 MC(ES+) m/z 402,1 (M+H)+.
74: 4-(3-флуор-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



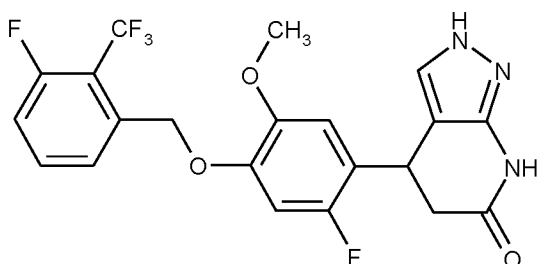
- 15 MC(ES+) m/z 406,1 (M+H)+.
75: 4-(2-флуор-5-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



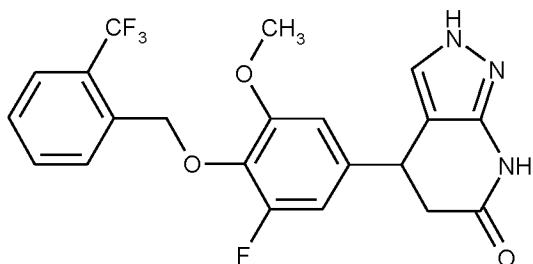
- 20 MC(ES+) m/z 436,1 (M+H)+.
76: 4-[3-(трифлуорметил)-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл]-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-



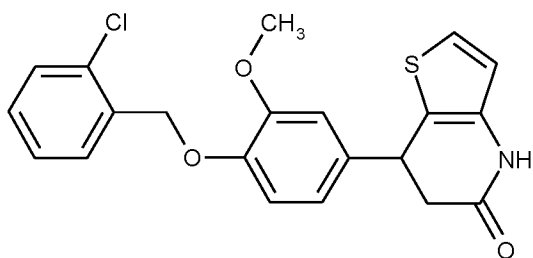
- 5 б) піридин-6-он
 МС(ЕС⁺) m/z 456,1 (M+H)⁺.
 77: 4-(2-флуор-4-[[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-5-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



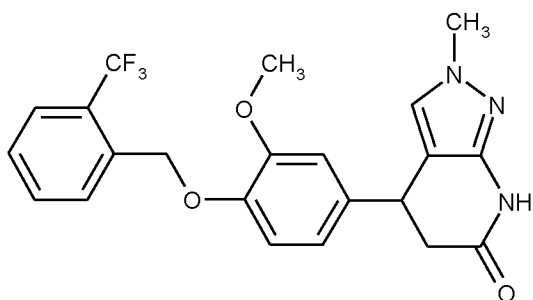
- 10 МС(ЕС⁺) m/z 454,1 (M+H)⁺.
 78: 4-(3-флуор-5-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



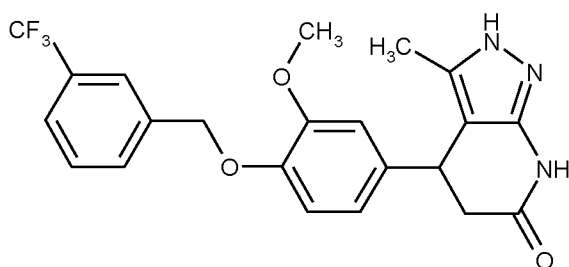
- 15 МС(ЕС⁺) m/z 436,1 (M+H)⁺.
 79: 7-{4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл}-3-метоксифеніл)-4H,5H,6H,7H-тієно[3,2-b]піридин-5-он



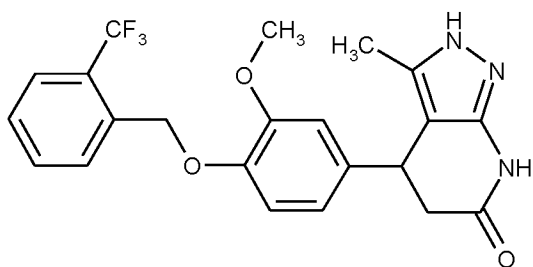
- 20 МС(ЕС⁺) m/z 400,2 (M+H)⁺.
 80: 4-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2-метил-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



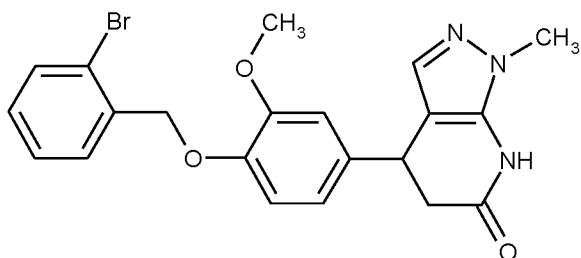
- 5 C(EC⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.
81: 4-(3-метокси-4-[[3-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-3-метил-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



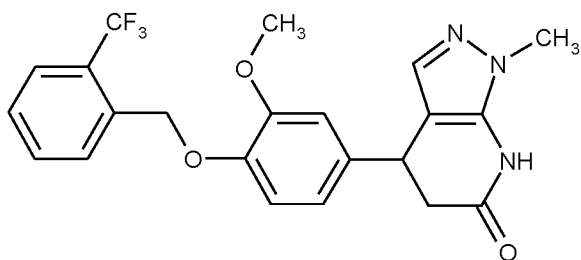
- 10 MC(EC⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.
82: 4-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-3-метил-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



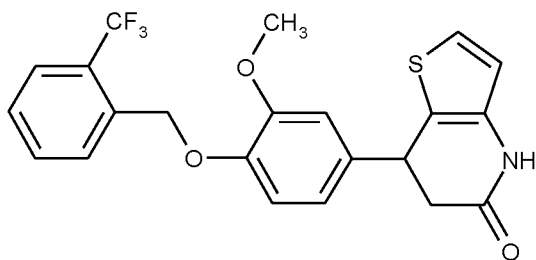
- 15 MC(EC⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.
83: 4-[4-[[2-бромфеніл]метокси]-3-метоксифеніл]-1-метил-1H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



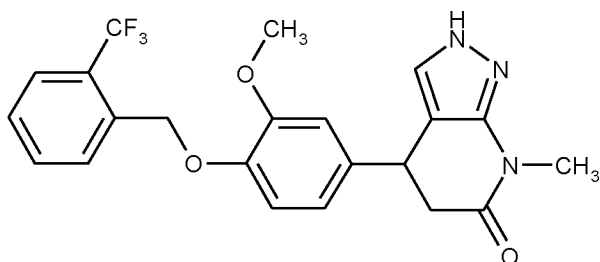
- 20 MC(EC⁺) m/z 442,2 (M+H)⁺.
84: 4-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-1-метил-1H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



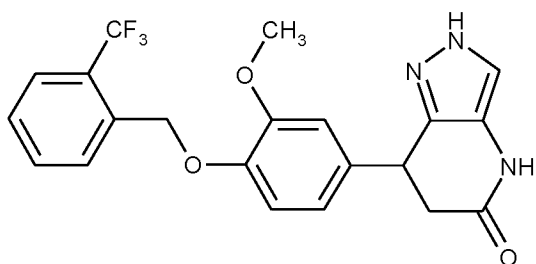
- 5 MS(ЕС⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.
85: 7-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-4Н,5Н,6Н,7Н-тієно[3,2-
b]піридин-5-он



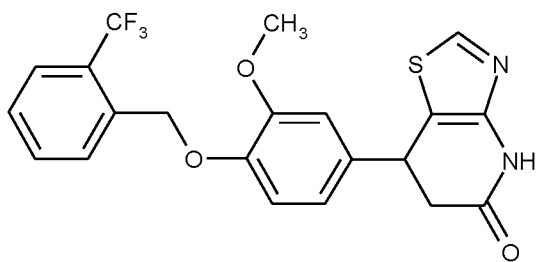
- 10 MS(ЕС⁺) m/z 434,2 (M+H)⁺.
86: 4-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-7-метил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он



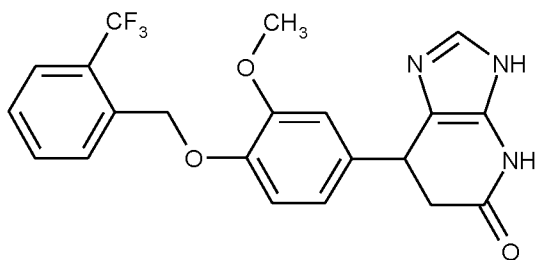
- 15 MS(ЕС⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.
87: 7-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[4,3-
b]піридин-5-он



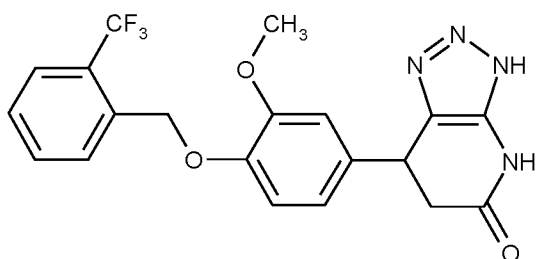
- 20 MS(ЕС⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.
88: 7-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тіазоло[4,5-
b]піридин-5-он



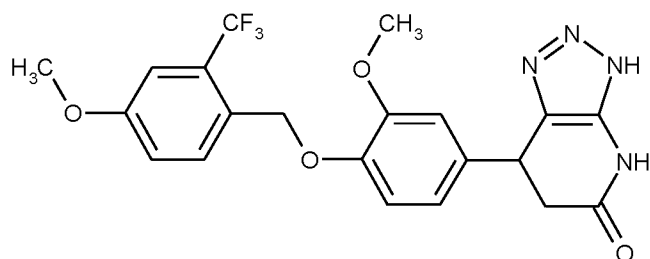
- 5 MC(ES+) m/z 435,2 (M+H)⁺.
89: 7-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-3H,4H,5H,6H,7H-імідазо[4,5-b]піридин-5-он



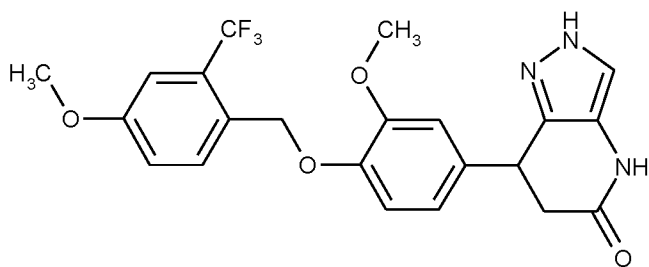
- 10 MC(ES+) m/z 418,2 (M+H)⁺.
90: 7-(3-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]тріазоло[4,5-b]піридин-5-он



- 15 MC(ES+) m/z 419,2 (M+H)⁺.
91: 7-(3-метокси-4-[[4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]тріазоло[4,5-b]піридин-5-он

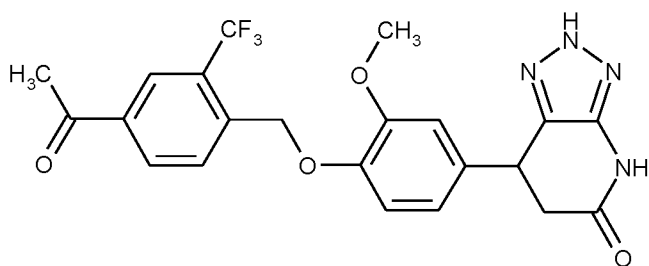


- 20 MC(ES+) m/z 449,2 (M+H)⁺.
92: 7-(3-метокси-4-[[4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[4,3-b]піридин-5-он



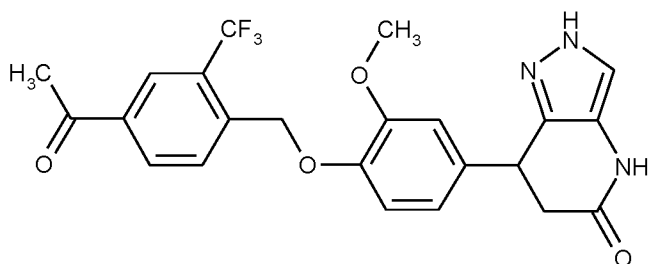
MC(ЕС⁺) m/z 448,2 (M+H)⁺.

- 5 93: 7-(4-{[4-ацетил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-в]піридин-5-он



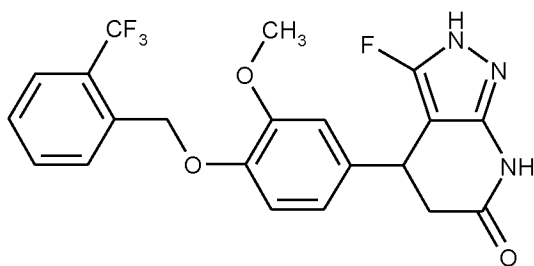
MC(ЕС⁺) m/z 461,1 (M+H)⁺.

- 10 94: 7-(4-{[4-ацетил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[4,3-в]піридин-5-он



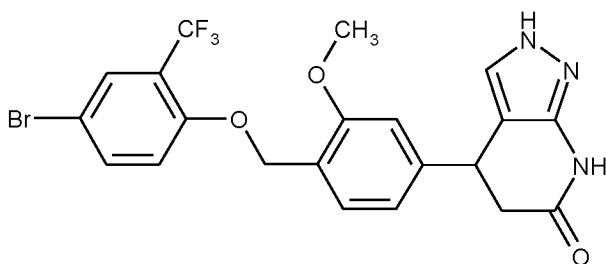
MC(ЕС⁺) m/z 460,1 (M+H)⁺.

- 15 95: 3-флуор-4-(3-метокси-4-{[2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



MC(ЕС⁺) m/z 436,1 (M+H)⁺.

- 20 96: 4-(4-{[4-бром-2-(трифлуорметил)фенокси]метил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



5 і) До розчину 3-метокси-4-метил-бензонітрилу (11,55 г) та NBS (16,76 г) в ACN (550 мл) додавали AIBN (1,29 г). Реакційну суміш нагрівали до 85 °С та перемішували протягом 4,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриманий в результаті сирий продукт розподіляли між водою та EtOAc. Водний шар екстрагували двічі EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сполуку потім чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт EtOAc/гептан від 0/100 до 18/82 як елюент, з отриманням 4-(бромметил)-3- метоксибензонітрилу (15,3 г).

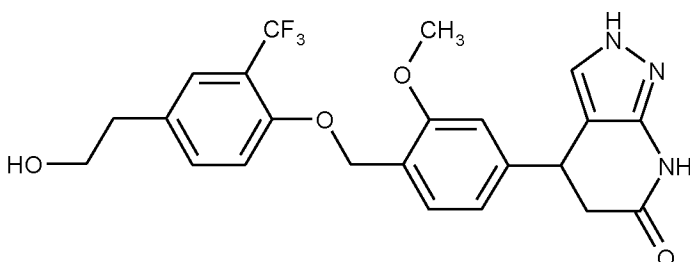
10 ii) Отриманий на попередній стадії продукт (15,3 г) розчиняли в безводному толуолі в атмосфері азоту та охолоджували до 0 °С. DiBAL-H (1,2M в толуолі, 85 мл) додавали по краплям протягом 30 хвилин та перемішували протягом 1 години при 0 °С. Реакцію гасили додаванням по краплям 6N. водного HCl (46 мл). Реакцію розбавляли водою, та продукт екстрагували EtOAc тричі. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт толуола та EtOAc від 100/0 до 80/20, з наступною флеш-хроматографією з оберненою фазою, використовуючи градієнт ACN/H₂O від 45/55 до 60/40, як елюент, з отриманням 4-(бромметил)-3- метоксибензальдегіду (7,35 г).

20 iii) Отриманий на попередній стадії продукт (2,85 г), 4-бром-2-(трифлуорметил)фенол (3,00 г) та K₂CO₃ (5,16 г) завантажували в 250 мл колбу, та додавали ACN (50 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С та перемішували протягом 1 години. Ацетонітрил випаровували, та сирий продукт розподіляли між водою та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Продукт суспендували в метанолі, та тверді речовини відфільтровували, промивали метанолом та сушили у вакуумній шафі, отримуючи 4-[[4-бром-2-(трифлуорметил)феноксид]метил]-3-метоксибензальдегід (4,10 г).

25 iv) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія ii, сполука, отримана на попередній стадії, була перетворена в 4-(4-[[4-бром-2-(трифлуорметил)феноксид]метил]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (3,03 г). MS(ЕС⁺) m/z 496,0 (M+H)⁺.

30 За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 96, стадії i) - iv), використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували наступні сполуки.

97: 4-(4-[[4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феноксид]метил]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

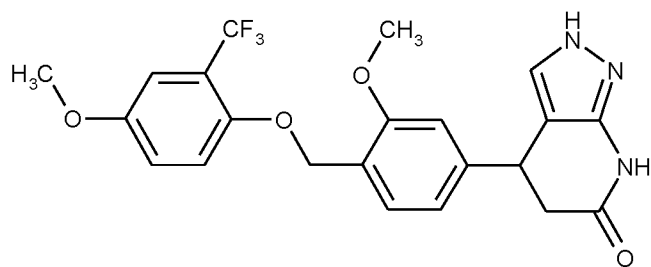


35

MS(ЕС⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

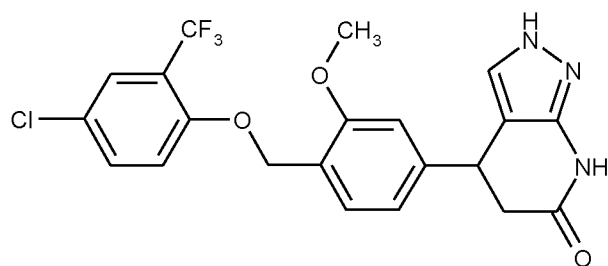
98: 4-(3-метокси-4-[[4-метокси-2-(трифлуорметил)феноксид]метил]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

40



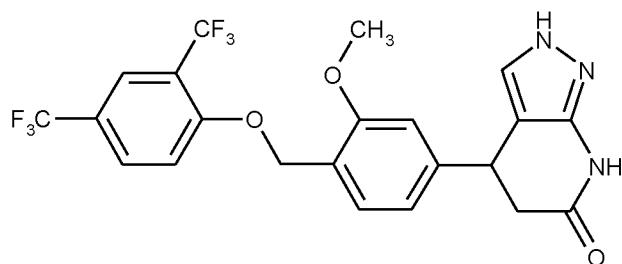
MC(EC⁺) m/z 448,1 (M+H)⁺.

- 5 99: 4-(4-{[4-хлор-2-(трифлуорметил)фенокси]метил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



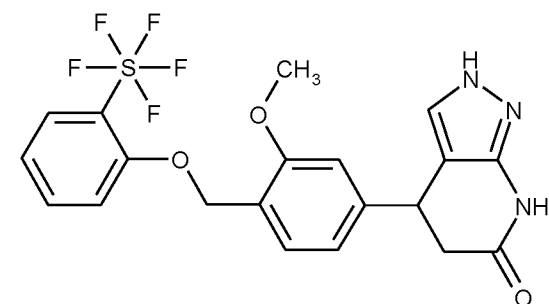
MC(EC⁺) m/z 452,1 (M+H)⁺.

- 10 100: 4-(4-{[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



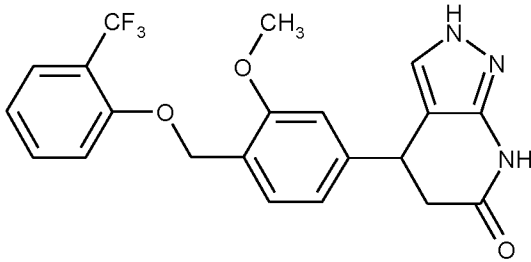
MC(EC⁺) m/z 486,1 (M+H)⁺.

- 15 101: 4-(3-метокси-4-{[2-(пентафлуор-λ⁶-сульфаніл)фенокси]метил(феніл)}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

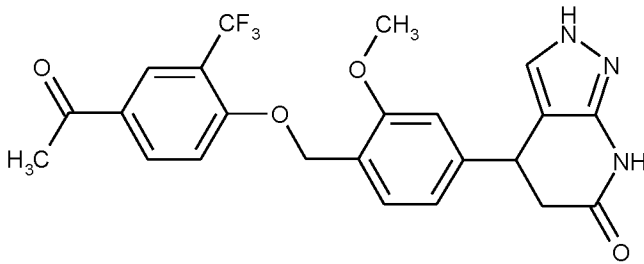


MC(EC⁺) m/z 476,1 (M+H)⁺.

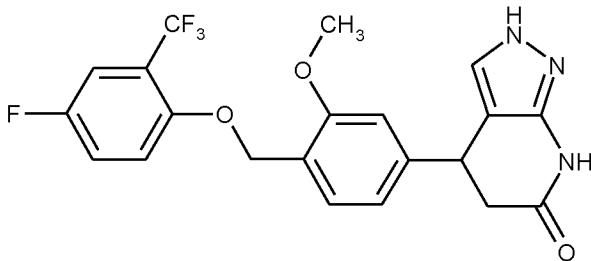
- 20 102: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифлуорметил)фенокси]метил(феніл)}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



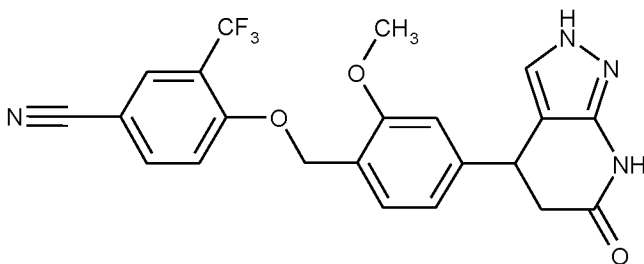
- 5 MC(EC⁺) m/z 418,1 (M+H)⁺.
 103: 4-(4-{4-ацетил-2-(трифлуорметил)фенокси}метил)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



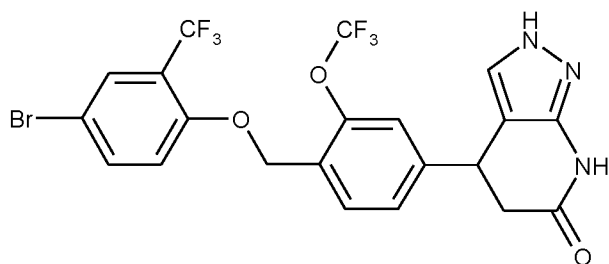
- 10 MC(EC⁺) m/z 460,1 (M+H)⁺.
 104: 4-(4-{4-флуор-2-(трифлуорметил)фенокси}метил)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



- 15 MC(EC⁺) m/z 436,1 (M+H)⁺.
 105: 4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}феніл)метокси]-3-(трифлуорметил)бензонітрил

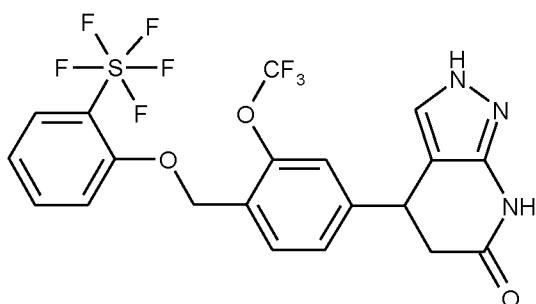


- 20 MC(EC⁺) m/z 443,1 (M+H)⁺.
 106: 4-(4-{4-бром-2-(трифлуорметил)фенокси}метил)-3-(трифлуорметокси)феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



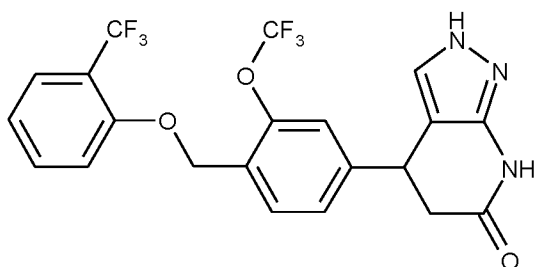
MC(EC⁺) m/z 550,0 (M+H)⁺.

- 5 107: 4-(4-([2-(пентафлуор-λ⁶-сульфаніл)фенокс]метил)-3-(трифлуорметокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



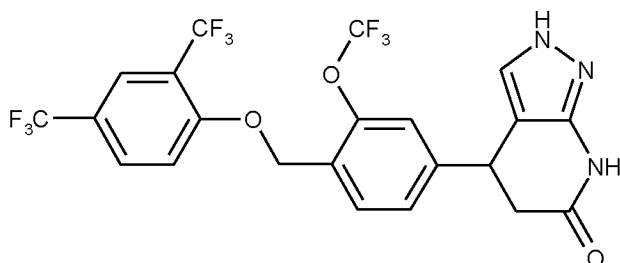
MC(EC⁺) m/z 530,1 (M+H)⁺.

- 10 108: 4-[3-(трифлуорметокси)-4-[2-(трифлуорметил)фенокс]метил]феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



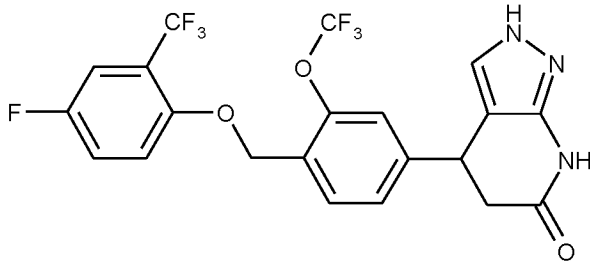
MC(EC⁺) m/z 472,1 (M+H)⁺.

- 15 109: 4-(4-([2,4-біс(трифлуорметил)фенокс]метил)-3-(трифлуорметокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

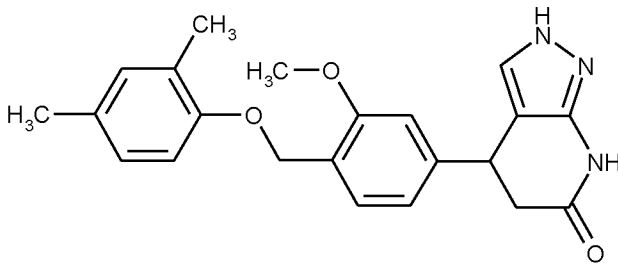


MC(EC⁺) m/z 540,1 (M+H)⁺.

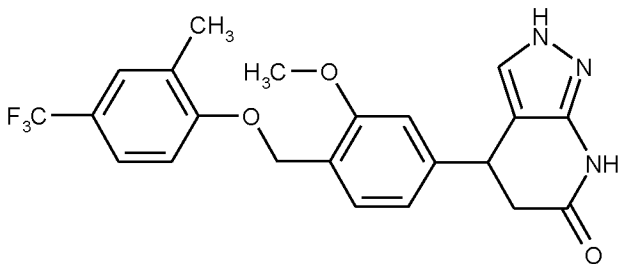
- 20 110: 4-(4-([4-флуор-2-(трифлуорметил)фенокс]метил)-3-(трифлуорметокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



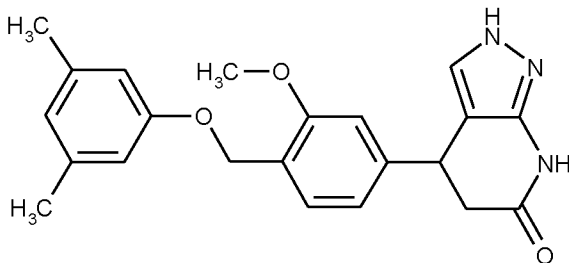
- 5 **MC(EC⁺) m/z 490,1 (M+H)⁺.**
 111: 4-{4-[(2,4-дифлуорофенокси)метил]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



- 10 **MC(EC⁺) m/z 378,4 (M+H)⁺.**
 112: 4-{3-метокси-4-[(2-метил-4-(трифлуорометил)фенокси)метил]феніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

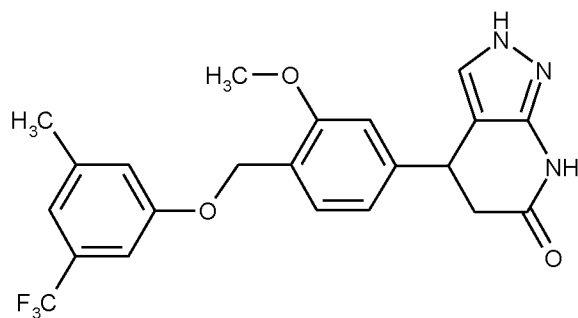


- 15 **MC(EC⁺) m/z 432,4 (M+H)⁺.**
 113: 4-{4-[(3,5-диметилфенокси)метил]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



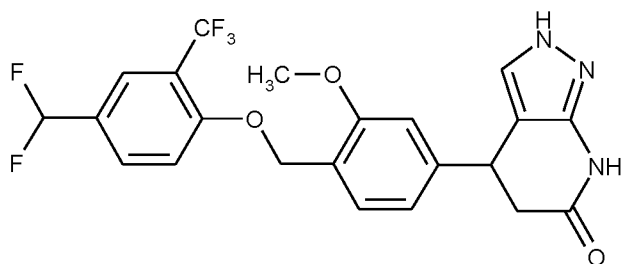
- 20 **MC(EC⁺) m/z 378,4 (M+H)⁺.**
 114: 4-{3-метокси-4-[(3-метил-5-(трифлуорометил)фенокси)метил]феніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

25



МС(ЕС⁺) m/z 432,4 (M+H)⁺.

115: 4-(4-([4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-
5 2H,4H,5H,6H,7H-піразоло [3,4-b]піридин-6-он



10 і) Продукт, отриманий в Прикладі 96, стадія і (14,13g), 4-гідрокси-3-(трифлуорметил)бензальдегід (11,88g) та K₂CO₃ (17,28 г) суспендували в АСN (400мл) та нагрівали до 70 °С протягом 2,5 годин. Розчинник випаровували на роторному випарнику, сирий продукт суспендували у воді, та тверді речовини відфільтровували. Тверді речовини промивали двічі EtOAc та сушили у вакуумній шафі при 40 °С, отримуючи 4-[[4-форміл-2-(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксибензонітрил (19,49 г).

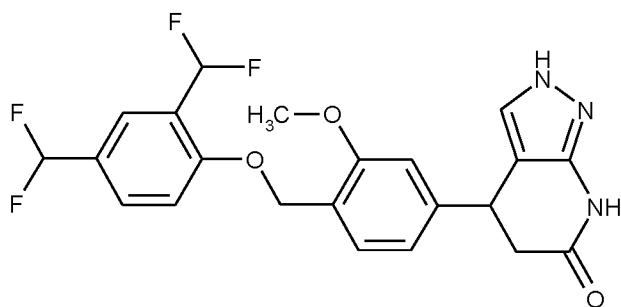
15 ii) Отриманий на попередній стадії продукт (19,49 г) суспендували в ДХМ (400мл) в атмосфері азоту. DAST (23 мл) додавали по краплям, та реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Протягом даних днів реакційна суміш ставала розчином. Реакційну суміш поміщали на водяну баню, та нас. водн. NaHCO₃ обережно додавали доки більше газу не виділялось. Продукт екстрагували ДХМ тричі, та об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували. Продукт вивантажували на Celite, та чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт ДХМ/гептан від 40/60 до 70/30, отримуючи 4-[[4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метокси- бензонітрил (19,4 г).

25 iii) Отриманий на попередній стадії продукт (19,40 г, 51,6 ммоль, 1 екв.) суспендували в толуолі (427, 5мл) в атмосфері азоту. Реакцію охолоджували до 0 °С, та по краплям додавали DiBAL-H (64 мл, 1,2M в толуолі) протягом 35 хвилин. Під час додавання DiBAL-H реакційна суміш ставала прозорою та світло-жовтою. Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при 0 °С. По краплям додавали 6M водн. HCl (36 мл), та з наступним додаванням води. Продукт тричі екстрагували EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували, отримуючи 4-[[4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)фенокси]метил]-3- метоксибензальдегід (19,23 г).

30 iv) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія ii, сполука, отримана на попередній стадії, була перетворена в 4-(4-([4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (9,7 г). МС(ЕС⁺) m/z 468,4 (M+H)⁺.

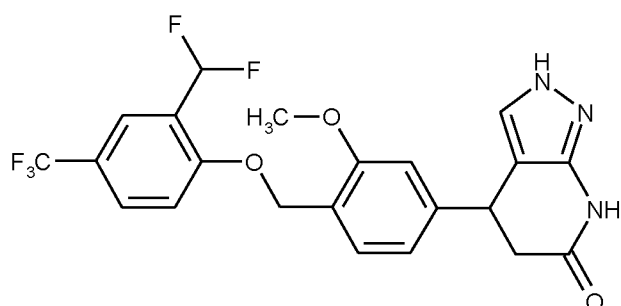
35 За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 115, використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували наступні сполуки.

116: 4-(4-([2,4-біс(дифлуорметил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



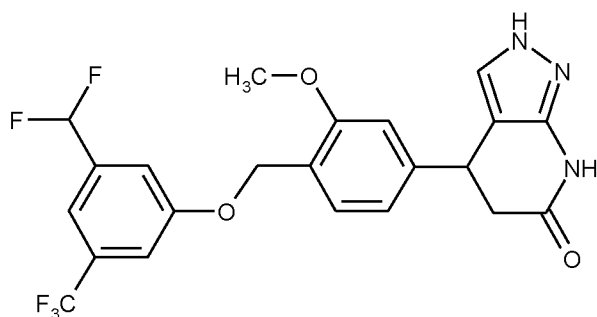
MC(ЕС⁺) m/z 450,4 (M+H)⁺.

- 5 117: 4-(4-([2-(дифлуорометил)-4-(трифлуорометил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло [3,4-b]піридин-6-он



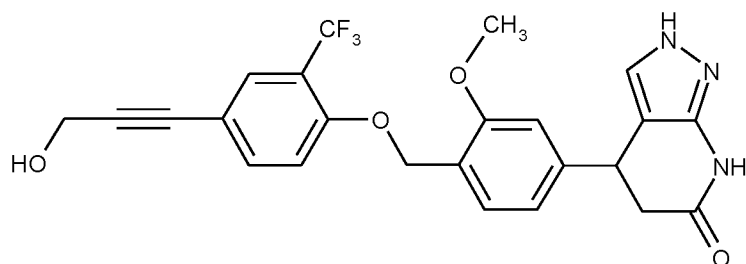
MC(ЕС⁺) m/z 468,4 (M+H)⁺.

- 10 118: 4-(4-([3-(дифлуорометил)-5-(трифлуорометил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло [3,4-b]піридин-6-он



15 MC(ЕС⁺) m/z 468,4 (M+H)⁺.

- 119: 4-(4-([4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-(трифлуорометил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло [3,4-b]піридин-6-он



20

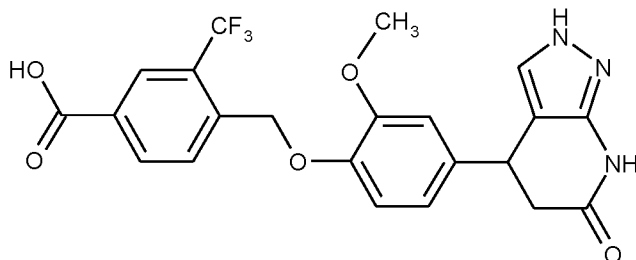
i) Отриману в Прикладі 96, стадія ііі, проміжну сполуку (1,00 г) розчиняли в ТГФ (10 мл) разом з CuI (0,05 г) та DBU (0,46 мл). Реакційну суміш дегазували барботуванням азотом через неї протягом 15 хвилин. Потім додавали Pd(PPh₃)₄ (0,30 г) та пропаргіловий спирт (0,18 мл), та ємність герметизували. Реакцію перемішували протягом 16 годин при 60 °С під дією мікрохвильового випромінення. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та фільтрували через целіт.

25

Фільтрат концентрували, та залишок завантажували в EtOAc та послідовно промивали H₂O/насиченим сольовим розчином та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Сирий продукт розчиняли в ДХМ, вивантажували на Celite та чистили флеш-хроматографією, використовуючи градієнт EtOAc/гептан від 20/80 до 80/20 як елюент, з отриманням 4-[[4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-

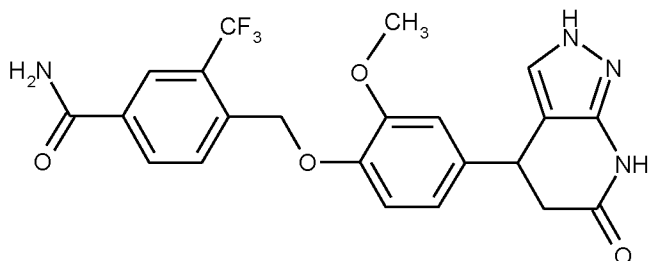
(трифлуорметил)феноксиметил]-3-метоксибензальдегіду у вигляді бежевого порошку (0,81 г).
ii) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія ii), сполука, отримана на попередній стадії, була перетворена в 4-(4-[[4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-

(трифлуорметил)феноксиметил]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (8 мг). МС(ЕС⁺) m/z 472,4 (M+H)⁺.
120: 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-



i) Приклад 42 (3,0 г) суспендували в ТГФ (30 мл), та додавали розчин LiOH (0,45 г) у воді (15 мл). Отриманий жовтий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. ТГФ випаровували, що призводило до осадження продукту. Водну суспензію фільтрували, та тверді речовини послідовно промивали водою, двічі ACN та Et₂O. Залишок сушили у вакуумній шафі з отриманням літію 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-(трифлуорметил)бензоату (2,32 г) у вигляді білого порошку. ii) Сполуку, отриману на попередній стадії (50 мг), суспендували у воді (10 мл), та додавали 2M водного HCl (2 мл). Отриману в результаті суспензію інтенсивно перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували. Залишок промивали водою, ACN (2x) та Et₂O, потім сушили в вакуумі з отриманням 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-(трифлуорметил)бензойної кислоти (34 мг) у вигляді білого порошку. МС(ЕС⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

121: 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-



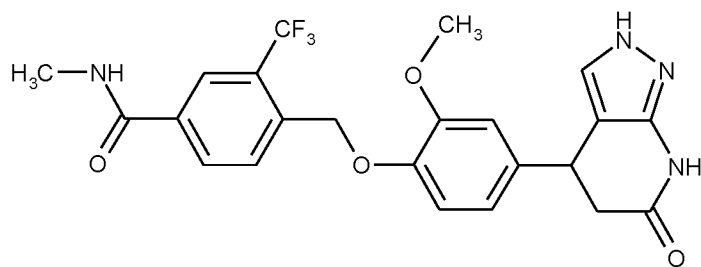
i) Отриманий в Прикладі 120, стадія i), продукт (50 мг) розчиняли в ДМФ (0,5 мл) разом з NH₄Cl (12 мг), EDC (25 мг), TEA (45 мкл) та HOBT (20 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою та перемішували інтенсивно. Отримували суспензію, яку фільтрували. Залишок послідовно промивали водою, двічі ACN та Et₂O, потім сушили в вакуумі з отриманням 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-(трифлуорметил)бензаміду (25 мг) у вигляді білого порошку. МС(ЕС⁺) m/z 461,2 (M+H)⁺.

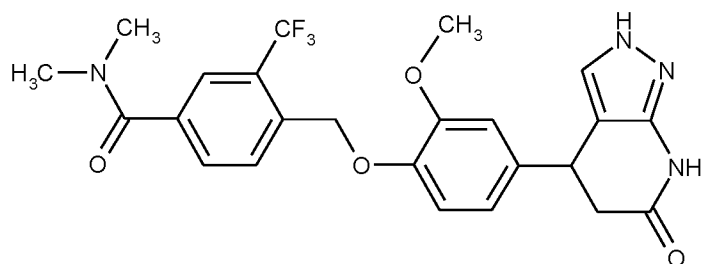
За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 121, використовуючи відповідні вихідні матеріали та розчинники, отримували наступні сполуки.

122: 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-N-

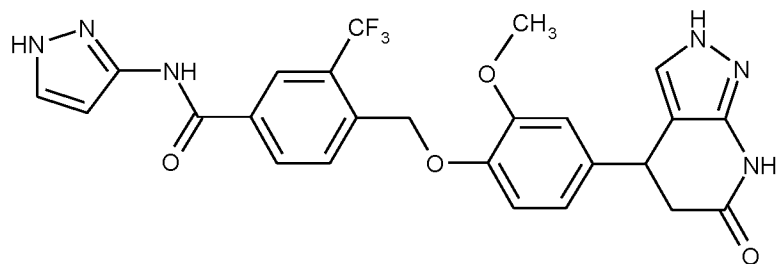
метил-3-(трифлуорметил)бензамід



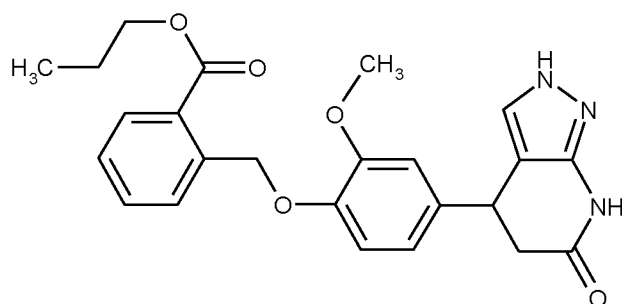
- 5 MC(ЕС⁺) m/z 475,2 (M+H)⁺.
123: 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-N,N-диметил-3- (трифлуорметил)бензамід



- 10 MC(ЕС⁺) m/z 489,2 (M+H)⁺.
124: 4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)-N-(1H-піразол-3-іл)-3- (трифлуорметил)бензамід

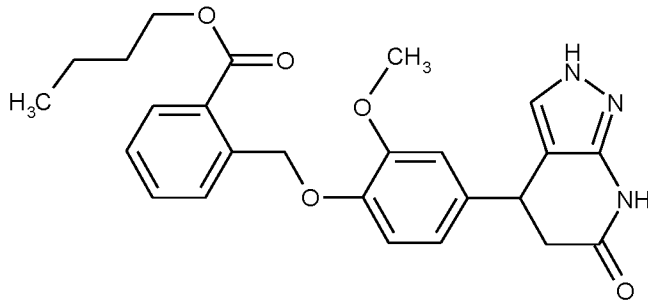


- 15 MC(ЕС⁺) m/z 527,2 (M+H)⁺.
125: пропіл 2-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)бензоат

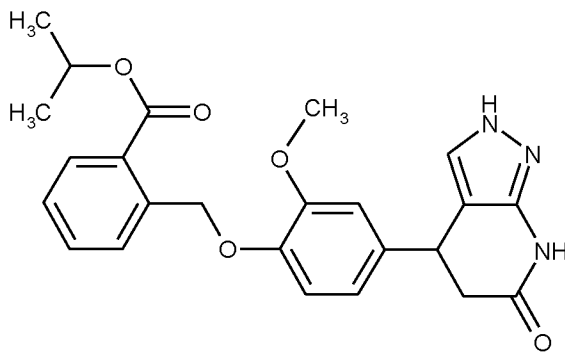


- 20 MC(ЕС⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.
126: бутил 2-(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил)бензоат

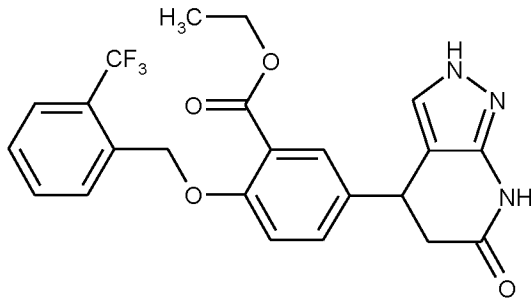
25



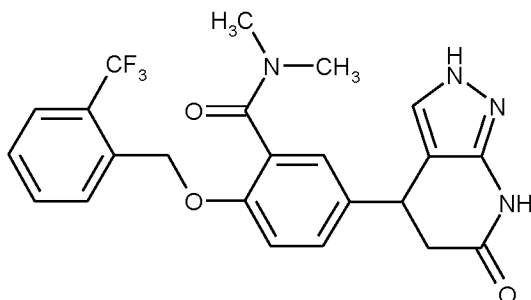
- 5 MS(ЕС⁺) m/z 450,2 (M+H)⁺.
 127: пропан-2-іл 2-(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}феноксиметил)бензоат



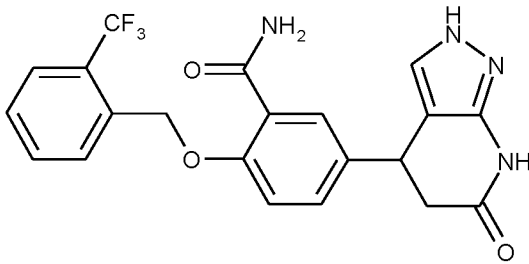
- 10 MS(ЕС⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.
 За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для прикладів 120 та 121, використовуючи Приклад 65 як вихідну речовину та відповідні реагенти та розчинники, отримували наступні сполуки.
 128: етил 5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}-2-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}бензоат



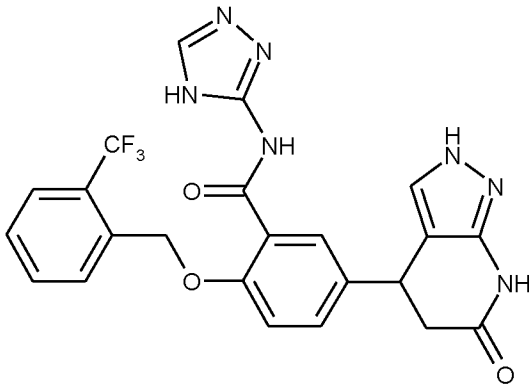
- 15
 20 MS(ЕС⁺) m/z 460,2 (M+H)⁺.
 129: N,N-диметил-5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}-2-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}бензамід



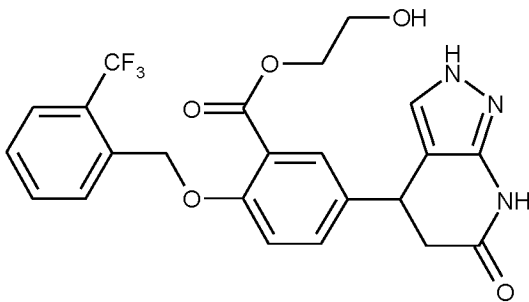
- 5 MC(ЕС⁺) m/z 459,2 (M+H)⁺
 130: 5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}-2-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]бензамід



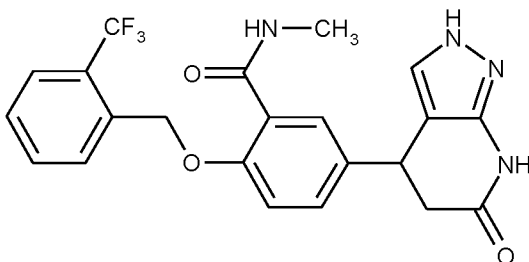
- 10 MC(ЕС⁺) m/z 431,2 (M+H)⁺
 131: 5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]бензамід



- 15 MC(ЕС⁺) m/z 498,2 (M+H)⁺
 132: 2-гідроксіетил 5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}-2-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]бензоат



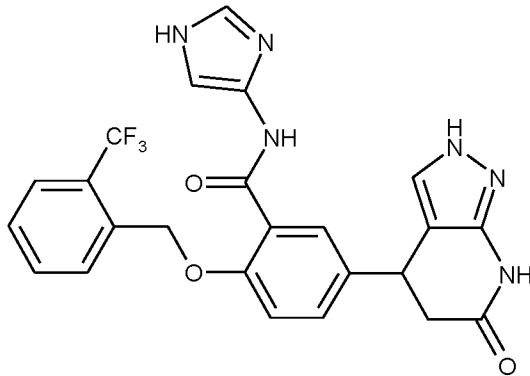
- 20 MC(ЕС⁺) m/z 476,2 (M+H)⁺
 133: N-метил-5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}-2-[[2-(трифлуорметил)феніл]метокси]бензамід



MC(EC⁺) m/z 445,2 (M+H)⁺.

134: N-(1H-імідазол-4-іл)-5-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}-2-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}бензамід

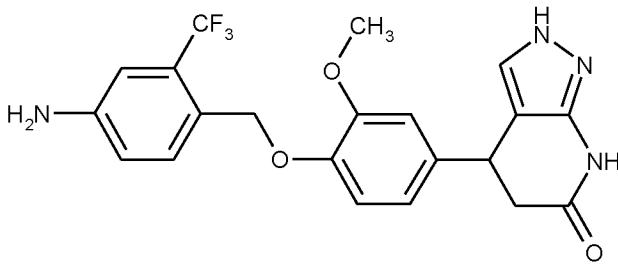
5



MC(EC⁺) m/z 497,2 (M+H)⁺.

135: 4-(4-{{4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

10



15 i) 4-метил-3-(трифлуорметил)анілін (4,88 г) розчиняли в 1,4-діоксані (15 мл), та додавали насичений водний K₂CO₃ (15 мл). Потім додавали ВoC₂O (7,40 г), та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт екстрагували EtOAc трічі, та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували, отримуючи 8,89 г трет-бутил N-[4-метил-3-(трифлуорметил)феніл]карбамату.

20 ii) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 96, стадія i), продукт, отриманий на попередній стадії, перетворювали в трет-бутил N-[4-(бромметил)-3-(трифлуорметил)феніл]карбамат (9,01 г).

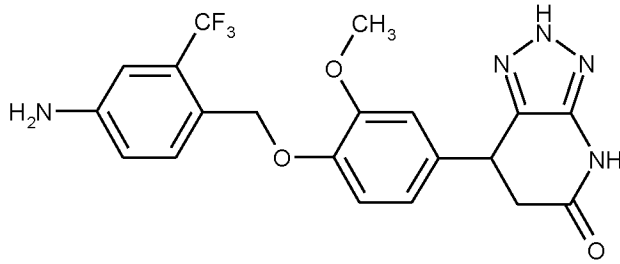
25 iii) Аналогічно до процедур, описаних в Прикладі 1, стадія i), продукт, отриманий на попередній стадії, перетворювали в трет-бутил M-{4-[[4-форміл-2-метоксифеноксид]метил]-3-(трифлуорметил)феніл}карбамат.

iv) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія ii), продукт, отриманий на попередній стадії, перетворювали в трет-бутил N-{A-[(2-метокси-A-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксид)метил]-3-(трифлуорметил)феніл}карбамат.

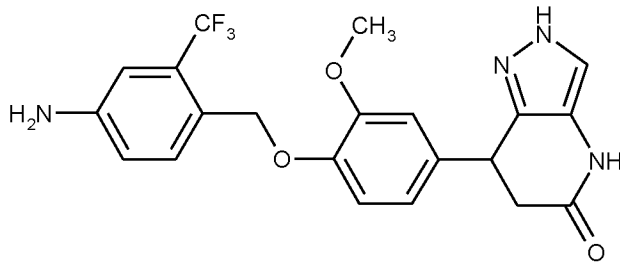
30 v) Продукт, отриманий (93 мг) на попередній стадії, розчиняли в ДХМ (1 мл) та газоподібний HCl барботували через нього, доки продукт не осаджувався. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, та потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок суспендували в водному NaHCO₃ та перемішували протягом 5 хвилин, потім тверді речовини відфільтровували та промивали водою. Сирий продукт розчиняли в ACN/MeOH та чистили з використанням препаративної ВЕРХ з отриманням 4-(4-{{4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону у вигляді білого порошку (21 мг). MC(EC⁺) m/z 433,4 (M+H)⁺.

35 За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 135, використовуючи відповідні вихідні матеріали та розчинники, отримували наступні сполуки.

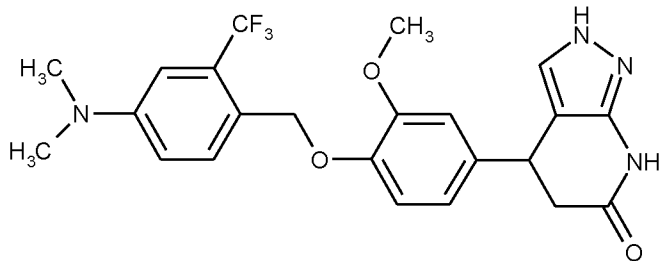
40 136: 7-(4-{{4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-5-он



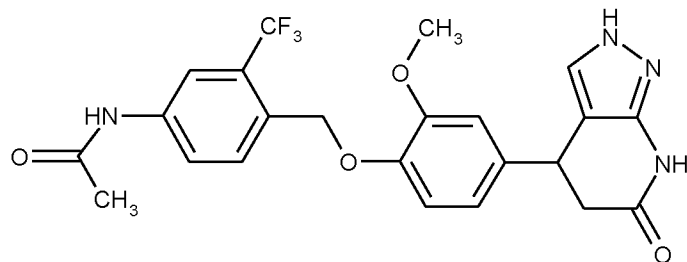
- 5 МС(ЕС+) m/z 433,2 (M+H)⁺
 137: 7-(4-([4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[4,3-б]піридин-5-он



- 10 МС(ЕС+) m/z 433,2 (M+H)⁺
 138: 4-(4-([4-(диметиламіно)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



- 15 і) До розчину з Приклада 135 (25 мг) в оцтовій кислоті (1 мл) додавали 43 мкл розчин формальдегіду (37 % у воді) з наступним додаванням порціями натрію ціаноборгідриду (11 мг). Через 40 хвилин реакційну суміш концентрували, та отриману олію підлужнювали водн. K₂CO₃, отримуючи в результаті білий осад. Суспензію двічі екстрагували ДХМ, та об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили з використанням препаративної ВЕРХ (ізократний градієнт 40 % ACN/H₂O) з отриманням 3 мг 4-(4-([4-(диметиламіно)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-ону. МС(ЕС+) m/z 461,2 (M+H)⁺.
 20 139: N-{4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-4-іл}фенокси)метил]-3-(трифлуорметил)феніл}ацетамід
 25

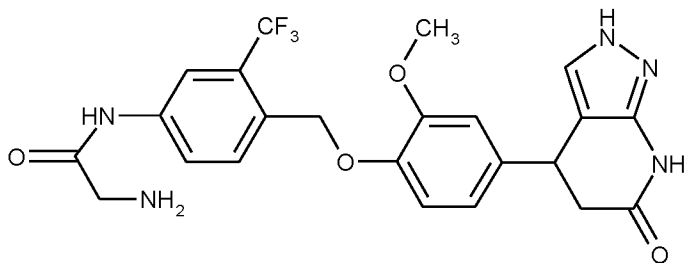


- і) DIPEA (121 мл) додавали до суміші з Приклада 135 (50 мг), НАТУ (44 мг) та АсОН (7 мкл) в ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш

потім розбавляли водн. NaHCO_3 та екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували з отриманням білої твердої речовини. Сирий продукт чистили з використанням препаративної ВЕРХ з отриманням

5 N-{4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил]-3-(трифлуорметил)феніл}ацетамід (10 мг) у вигляді білого порошку. МС(ЕС⁺) m/z 475,4 (M+H)⁺.

140: 2-аміно-N-{4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил]-3-(трифлуорметил)феніл}ацетамід



10

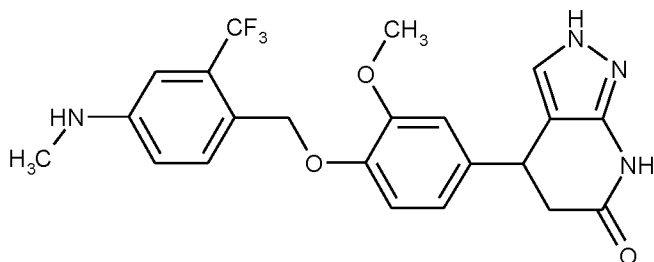
i) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 139, використовуючи Приклад 135 (100 мг), як вихідну речовину, отримували трет-бутил N-[(4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил]-3-(трифлуорметил)феніл}карбамойл)метил]карбамат (102 мг) у вигляді білого порошку.

15

ii) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 135, стадія v), сполуку, отриману на попередній стадії (102 мг), перетворювали в 2-аміно-N-{4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил]-3-(трифлуорметил)феніл}ацетамід (40 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

20

141: 4-(3-метокси-4-{4-(метиламіно)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



25

i) Розчин отриманого з Приклада 135, стадія iii) структурного елемента (500 мг) в 3 мл безводного ТГФ додавали до охолодженої (0 °С) суспензії NaN (94 мг, 60 мас. %) в 2 мл безводного ТГФ в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 20 хвилин, потім додавали MeI (2,9 мл, 2M в трет-бутилметиловому етері), та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли H_2O , двічі екстрагували EtOAc та промивали насиченим сольовим розчином. Органічні шари об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували з отриманням жовтої олії. Олію розчиняли в ДХМ, вивантажували на силікагелевий порошок та чистили з використанням силікагелевої хроматографії, використовуючи ізократний градієнт 15 % EtOAc в гептан, з отриманням трет-бутил N-{4-[(4-форміл-2-метоксифеноксиметил]-3-(трифлуорметил)феніл]-N-метилкарбамат (107 мг) у вигляді безбарвної олії.

30

ii) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (107 мг), перетворювали в трет-бутил N-{4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феноксиметил]-3-(трифлуорметил)феніл]-N-метилкарбамат (88 мг, бежева тверда речовина).

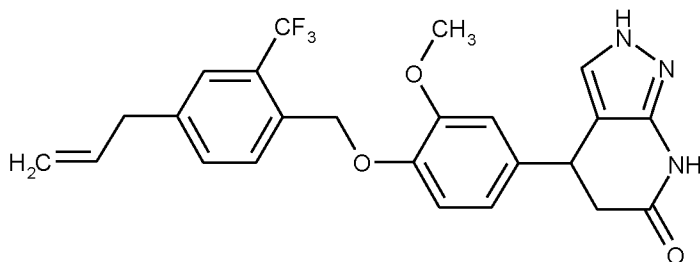
35

iii) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 135, стадія v), сполуку, отриману на попередній стадії (88 мг), перетворювали в 4-(3-метокси-4-{4-(метиламіно)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (4 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) m/z 447,2 (M+H)⁺.

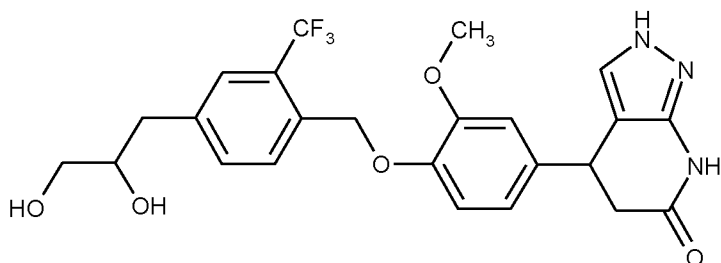
40

142: 4-(3-метокси-4-{4-(проп-2-ен-1-іл)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

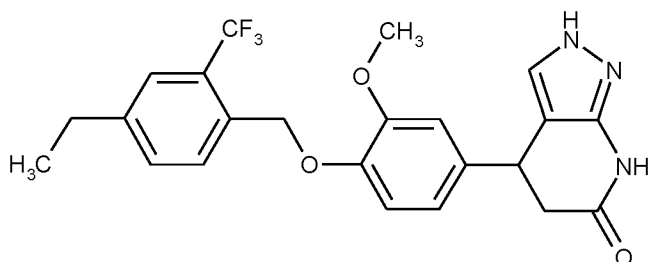
45



- 5 і) Безводний ДМФ (2,5 мл) та аліл-три-*n*-бутилолово (375 мкл) додавали до ємності, що містить приклад 33 (500 мг), Pd(PPh₃)₂Cl₂, та PPh₃. Ємність закривали пробкою та перемішували протягом 20 хвилин при 150 °С під дією мікрохвильового випромінення. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та чистили з використанням флеш-хроматографії з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 20 % до 60 % ACN в H₂O як елюент, з отриманням
- 10 4-(3-метокси-4-([4-(проп-2-ен-1-іл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он (316 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) *m/z* 458,2 (M+H)⁺.
143: 4-(4-([4-(2,3-дигідроксипропіл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он



- 15 і) До розчину Приклада 142 (100 мг) в ацетоні (1 мл) та H₂O (0,1 мл) додавали послідовно NMO (51 мг) та OsO₄ (каталітичну кількість). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом трьох годин. Додавали розчин натрію сульфату в 4 мл H₂O, та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин. Продукт екстрагували EtOAc, та органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з отриманням олії. Сирий продукт чистили з використанням флеш-хроматографії з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 10 % до 100 % ACN в H₂O як елюент, з отриманням
- 20 4-(4-([4-(2,3-дигідроксипропіл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-ону (12 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) *m/z* 492,2 (M+H)⁺.
25 144: 4-(4-([4-етил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он



- 30 і) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія і), отримували 4-([4-бром-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксибензальдегід, виходячи з 4-бром-1-(бромметил)-2-(трифлуорметил)бензолу.
- 35 іі) Розчин отриманої на попередній стадії сполуки (5,91 г), етиленгліколь (8,49 мл) та *p*-TsOH моногідрат (0,29 г) в толуолі (50 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником за умов Діна-Старка протягом 7 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали NaHCO₃. Додавали толуол, та органічну фазу послідовно промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, H₂O та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄,

фільтрували та концентрували з отриманням 2-(4-{{4-бром-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-1,3-діоксолану (6,29 г, бежевий порошок).

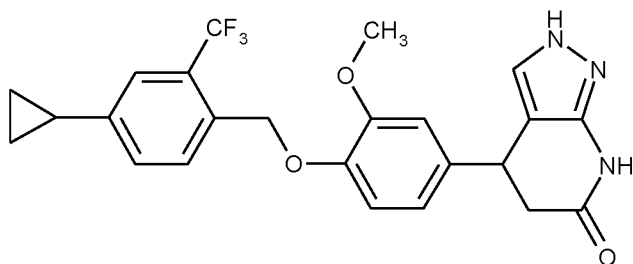
5 iii) В ємність завантажували сполуку, отриману з попередньої стадії (100 мг), K_3PO_4 (147 мг) та етилборонову кислоту (51 мг). Додавали 1,4-діоксан (1 мл), та отриману в результаті суміш дегазували барботуванням азоту через неї протягом 30 хвилин. Додавали $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, та ємність закривали пробкою, та перемішували протягом 90 хвилин при $90^\circ C$ під дією мікрохвильового випромінення. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та послідовно промивали H_2O , 2н. водн. HCl, 2н. водн. NaOH, H_2O та насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 2-(4-{{4-етил-2-

10 (трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-1,3-діоксолану (48 мг, жовта олія).
iv) До розчину отриманої на попередній стадії сполуки (48 мг) в ТГФ (1 мл) додавали 0,41 мл 6М водн. розчину HCl. Отриманий в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТГФ випаровували, та отриману в результаті водну суміш підлужнювали насиченим водним K_2CO_3 . Суміш потім екстрагували EtOAc та послідовно промивали насиченим водним розчином K_2CO_3 та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням жовтої олії, яку розчиняли в гептані. Жовтий порошок відфільтровували, та фільтрат концентрували з отриманням 4-{{4-етил-2-

20 (трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксибензальдегіду у вигляді білого порошку.
v) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (57 мг), перетворювали в 4-(4-{{4-етил-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он (17 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) m/z 446,2 (М+Н)⁺

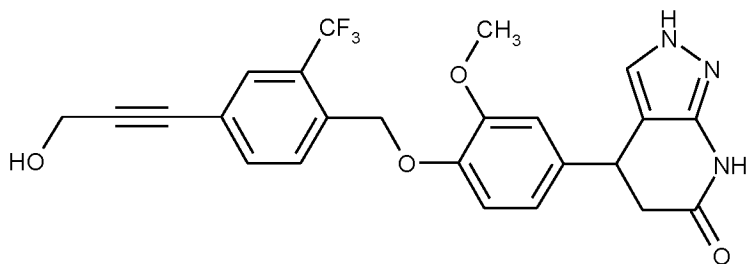
За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 144, використовуючи відповідні вихідні матеріали та розчинники, отримували наступні сполуки.

25 145: 4-(4-{{4-циклопропіл-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



30 МС(ЕС⁺) m/z 458,2 (М+Н)⁺.

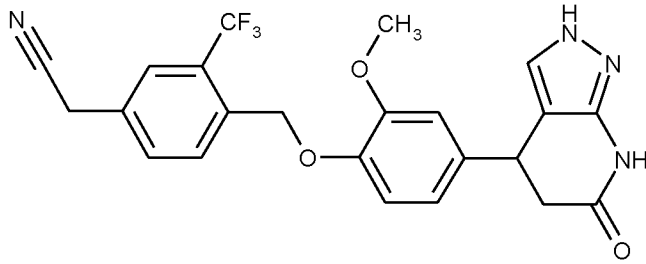
146: 4-(4-{{4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



35

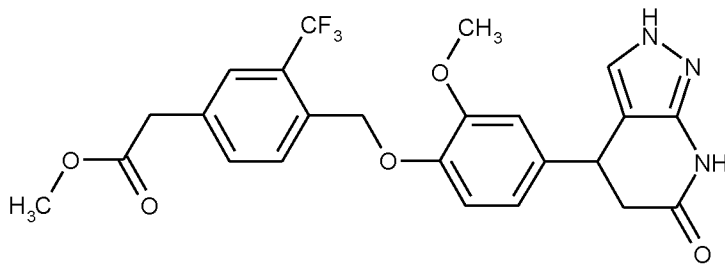
МС(ЕС⁺) m/z 472,2 (М+Н)⁺.

40 147: 2-[4-(2-метокси-4-{{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрил



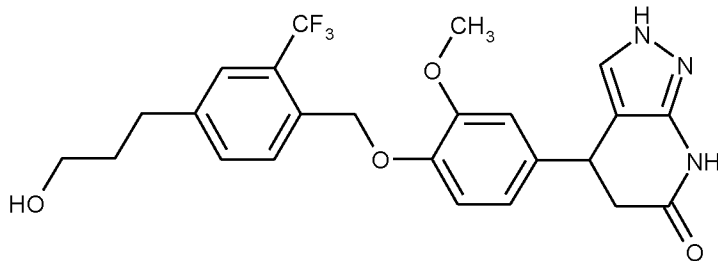
МС(ЕС⁺) m/z 457,2 (M+H)⁺.

148: метил 2-[4-(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}феноксиметил)-3-(трифлуорметил)феніл]ацетат



МС(ЕС⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

149: 4-(4-{[4-(3-гідроксипропіл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

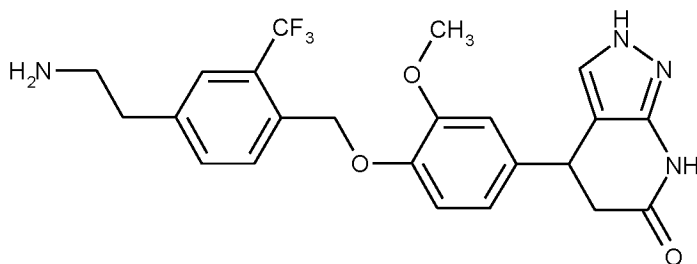


і) Розчин Приклада 146 (116 мг) в MeOH (10 мл) дегазували барботуванням азоту протягом 10 хвилин.

Додавали 10 % Pd/C (52 мг, містить 50 % H₂O), та реакційну суміш барботували газоподібним воднем протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат концентрували. Сирий продукт чистили з використанням препаративної ВЕРХ з отриманням 4-(4-{[4-(3-гідроксипропіл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону (48 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) m/z 476,5 (M+H)⁺

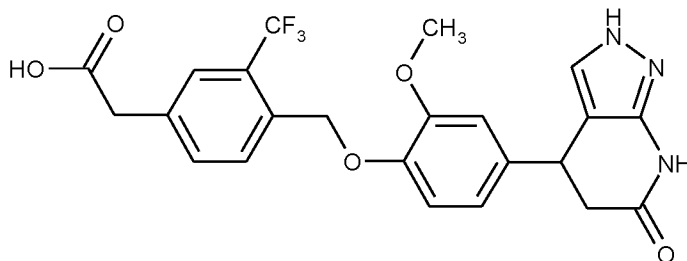
За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 149, використовуючи Приклад 147 як вихідну речовину та відповідні реагенти та розчинники, отримували наступні сполуки.

150: 4-(4-{[4-(2-аміноетил)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



МС(ЕС⁺) m/z 461,2 (M+H)⁺.

151: 2-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}фенокси)метил]-3-(трифлуорметил)феніл}оцтова кислота

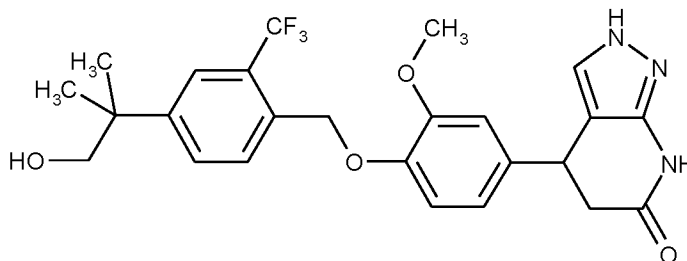


5

i) Використовуючи процедуру, аналогічну до Прикладу 120, стадія i) та ii), 66 мг Прикладу 148 перетворювали в 2-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}фенокси)метил]-3-(трифлуорметил)феніл}оцтову кислоту (21 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) m/z 461,2 (M+H)⁺

10

152: 4-(4-{[4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



15

i) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 144, стадія iii), використовуючи сполуку, отриману з Прикладу 144, стадія ii) (200 мг) та 1-метокси-1-(триметилсилокси)-2-метил-1-пропен (121 мг), отримували метил 2-{4-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифеноксиметил]-3-(трифлуорметил)феніл}-2-метилпропаноат (58 мг).

20

ii) До охолодженого (0 °С) розчину отриманого на попередній стадії продукту (58 мг) в безводному ТГФ (1 мл) додавали LiAlH₄ (0,51 мл, 1 М в Et₂O) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, потім гасили додаванням по краплям EtOAc при охолодженні. Суміш послідовно промивали двічі насиченим водним розчином калію натрію тартрату, насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з отриманням безбарвної олії. Олію розчиняли в ДХМ та чистили з використанням силікагелевої хроматографії, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % EtOAc в гептані, як елюент, з отриманням 15 мг 2-(4-{[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифенокси]метил}-3-(трифлуорметил)феніл)-2-метилпропан-1-олу у вигляді безбарвної олії.

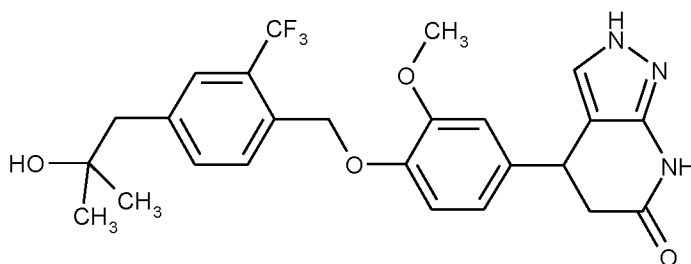
25

iii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 144, стадія iv), далі за процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (15 мг), перетворювали в 4-(4-{[4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он (4 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

30

35

153: 4-(4-{[4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

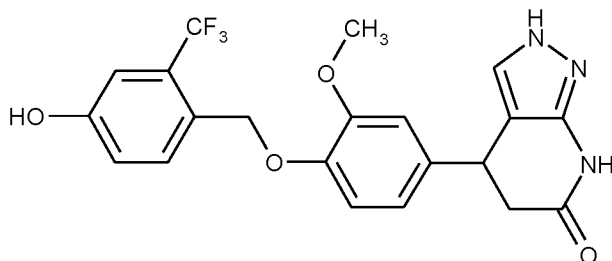


5 i) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 144, стадія iii), використовуючи сполуку, отриману з Приклада 144, стадія ii) (589 мг) та 1-(трет-бутилдиметилсілілокси)-1-метоксиетен (512 мг), отримували метил 2-(4-{{4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифенокси]метил}-3-(трифлуорметил)феніл)ацетат (421 мг).

10 ii) Отриману на попередній стадії сполуку (421 мг) розчиняли в 10 мл безводного ТГФ в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до 10 °С, та повільно додавали MeMgBr (1 мл, 3M в Et₂O). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 2 мл насиченого водного розчину NH₄Cl, та реакційну суміш потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали 2 мл 2M водн. HCl, та суміш перемішували протягом 1 год. Продукт тричі екстрагували EtOAc, та об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з отриманням 1-(4-{{4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифенокси]метил}-3-(трифлуорметил)феніл)-2-метилпропан-2-олу у вигляді жовтої олії (387 мг). Продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

20 iii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (387 мг), перетворювали в 4-(4-{{4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (75 мг, білий порошок). MS(EC⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

154: 4-(4-{{4-гідрокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



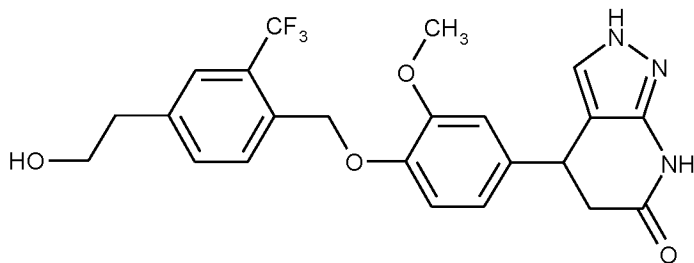
25 MS(EC⁺) m/z 434,1 (M+H)⁺.

30 i) Розчин сполуки, отриманої в Прикладі 144, стадія ii) (100 мг), біс(пінаколато)дибор (88 мг) та KOAc (68 мг) в 1,4-діоксані (1 мл) дегазували азотом протягом 20 хвилин. Додавали Pd(dppf)Cl₂ (19 мг), та ємність закривали пробкою та перемішували під дією мікрохвильового випромінення протягом 16 години при 80 °С. Реакційну суміш розбавляли Et₂O та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з отриманням коричневої олії. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % EtOAc в гептані, як елюєнти, з отриманням 2-(4-{{4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифеноксиметил}-3-(трифлуорметил)феніл}-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (75 мг) у вигляді безбарвної олії. ii) До розчину сполуки, отриманої на попередній стадії, (75 мг) в метанолі (4 мл) додавали 30 мас. % розчин гідрогенпероксиду у воді (425 мкл). Отриманий в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили натрію сульфітом (порошком), та органічні розчинники випаровували в вакуумі. Отриману водну суспензію розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з отриманням 4-(4-{{4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифеноксиметил}-3-(трифлуорметил)фенілолу (60 мг) у вигляді світло-жовтої олії. Продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

iii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 144, стадія iv), далі за процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія ii, сполуку, отриману на попередній стадії (60 мг), перетворювали в 4-(4-{{4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он

5

(23 мг). МС(ЕС⁺) m/z 434,2 (M+H)⁺
155: 4-(4-{{4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



10

i) До розчину при 0 °С сполуки, отриманої в Прикладі 151, стадія i), (93 мг) в безводному ТГФ (1 мл) додавали LiAlH₄ (0,86 мл, 1 М в Et₂O) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 90 хвилин та потім гасили додаванням по краплям EtOAc при охолодженні. Суміш послідовно промивали двічі насиченим водним розчином калію натрію тартрату, насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з отриманням 2-{{4-{{4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифеноксиметил}-3-(трифлуорметил)феніл}етан-1-олу (60 мг) у вигляді безбарвної олії. Продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

15

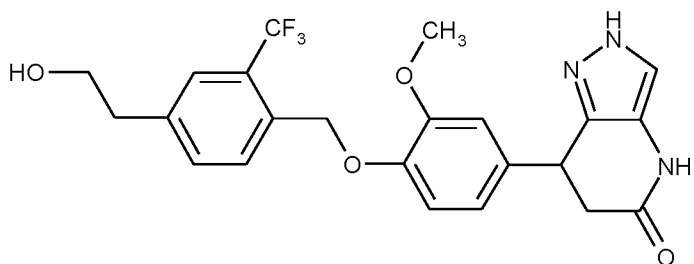
ii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 144, стадія iv), далі за процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (60 мг), перетворювали в 4-(4-{{4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он (5 мг). МС(ЕС⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

20

За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 155, використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували наступні сполуки.

25

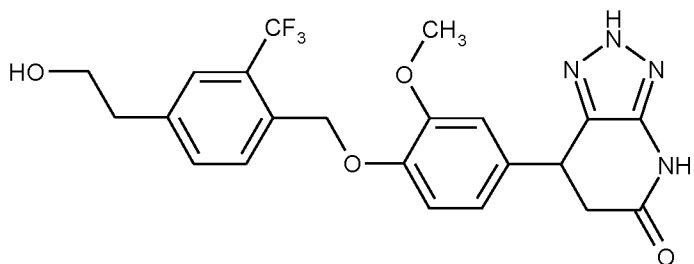
156: 7-(4-{{4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[4,3-б]піридин-5-он



30

МС(ЕС⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

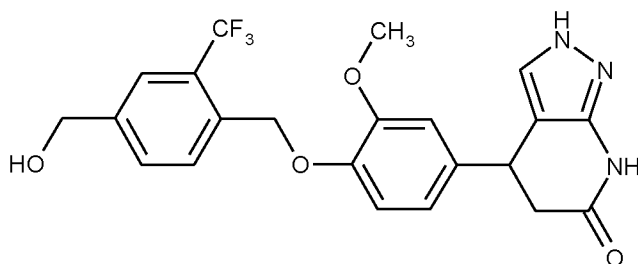
157: 7-(4-{{4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н- [1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-5-он



35

МС(ЕС⁺) m/z 463,2 (M+H)⁺.

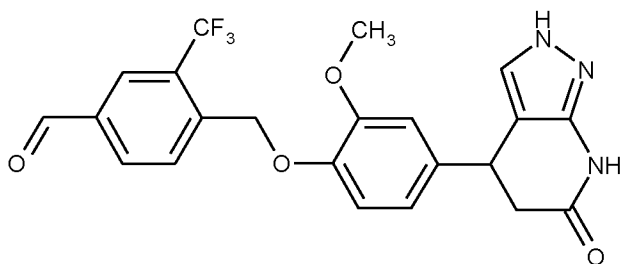
158: 4-(4-{[4-(гідроксиметил)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



5

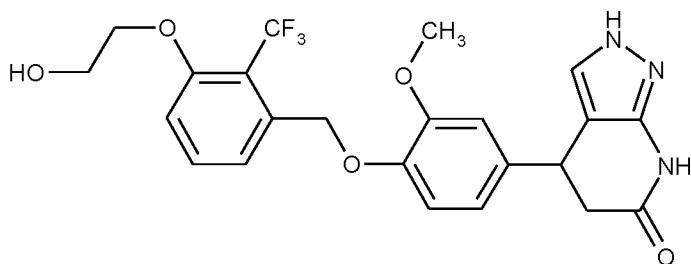
i) Сполуку, отриману в Прикладі 120, стадія i) (200 мг) суспендували в безводному ТГФ (4 мл), та по краплям додавали $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (321 мкл, 2М в ТГФ). Після 2 годин перемішування при кімнатній температурі ще 321 мкл $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2М в ТГФ) додавали по краплям, та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Додавали 0,5М водн. HCl , та продукт екстрагували двічі ДХМ та EtOAc . Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили з використанням препаративної ВЕРХ, використовуючи ізократний градієнт 35 % ACN в H_2O як елюент, з отриманням 4-(4-{[4-(гідроксиметил)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону (6 мг) у вигляді білого порошку. $\text{MS}(\text{EC}^+) \text{ m/z } 448,2 (\text{M}+\text{H})^+$.

159: 4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}фенокс)метил]-3-(трифлуорметил)бензальдегід



i) Приклад 42 (146 мг) розчиняли в безводному ТГФ (5 мл) в атмосфері азоту. Розчин охолоджували до -78°C , та додавали DiBAI-H (921 мкл, 1 М в толуолі). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при -78°C та потім гасили 1 М водним HCl . Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, та продукт тричі екстрагували EtOAc , та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували, отримуючи 176 мг сирий продукт. Сирий продукт суспендували в ACN , та тверді речовини відфільтровували та промивали ACN . Фільтрат випаровували, та сирий продукт чистили двічі флеш хроматографією з оберненою фазою, отримуючи 4-[(2-метоксі-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-4-іл}фенокс)метил]-3-(трифлуорметил)бензальдегід (14 мг, білий порошок). $\text{MS}(\text{EC}^+) \text{ m/z } 446,2 (\text{M}+\text{H})^+$.

160: 4-(4-{[3-(2-гідроксіетокси)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н- піразоло[3,4-в]піридин-6-он



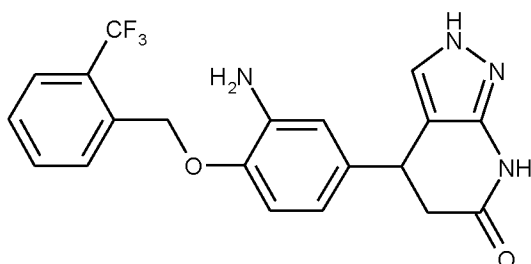
i) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія i), отримували 4-[[3-бром-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксибензальдегід, виходячи з 1-бром-3-(бромметил)-2-(трифлуорметил)бензолу.

ii) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 144, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (4,53 г), перетворювали в 2-(4-{{3-бром-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-1,3-діоксолану (4,5 г, білої твердої речовини).

iii) Суміш отриманої на попередній стадії сполуки (100 мг), купрум(II) броміду (16 мг) та K_2CO_3 (96 мг) в безводному етиленгліколь (0,5 мл) перемішували при 130 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали послідовно H_2O , насиченим водним розчином $NaHCO_3$ та насиченим сольовим розчином. Органічний шар потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням жовтої твердої речовини, яку розчиняли в ACN та чистили з використанням флеш-хроматографії з оберненою фазою з отриманням 2-(3-{{4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-метоксифенокси}метил}-2-(трифлуорметил)фенокси)етан-1-олу (28 мг, бежевої твердої речовини).

iv) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 144, стадія iv), далі за процедурою, описаною в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (28 мг), перетворювали в 4-(4-{{3-(2-гідроксіетокси)-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он (12 мг, білий порошок). МС(ЕС⁺) m/z 478,2 (М+Н)⁺.

161: 4-(3-аміно-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он



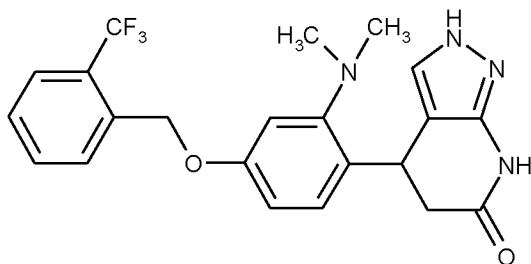
20

i) Розчин NH_4Cl (14 мг) у воді (1 мл) додавали до розчину Приклада 67 (30 мг) в ТГФ/MeOH (0,5 мл/0,5 мл) з наступним додаванням порошку заліза (15 мг). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 4 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, фільтрували через целіт та концентрували з отриманням безбарвної олії. Олію чистили з використанням препаративної ВЕРХ з отриманням 4-(3-аміно-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-ону (14 мг). МС(ЕС⁺) m/z 403,2 (М+Н)⁺.

25

162: 4-[2-(диметиламіно)-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-б]піридин-6-он

30



i) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія i), 2-флуор-4-гідроксибензальдегід (2 г), перетворювали в 2-флуор-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}бензальдегід (4,1 г).

35

ii) Сполуку, отриману на попередній стадії, (100 мг) розчиняли в ДМФ (2 мл), та додавали диметиламіні HCl (32 мг) та K_2CO_3 (109 мг). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C та перемішували протягом 5 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали 10 мл води. Продукт тричі екстрагували EtOAc, та об'єднані органічні шари тричі промивали насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували, отримуючи 2-(диметиламіно)-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}бензальдегід (107 мг). Продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

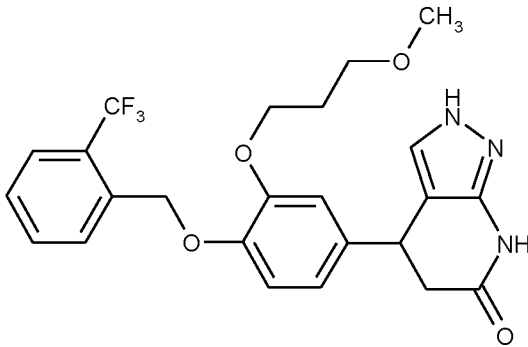
40

iii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (107 мг), перетворювали в 4-[2-(диметиламіно)-4-{{2-

(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл]-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (9 мг).
 MS(ЕС⁺) m/z 431,2 (M+H)⁺

163: 4-[3-(3-метоксиргорокси)-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл]-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

5



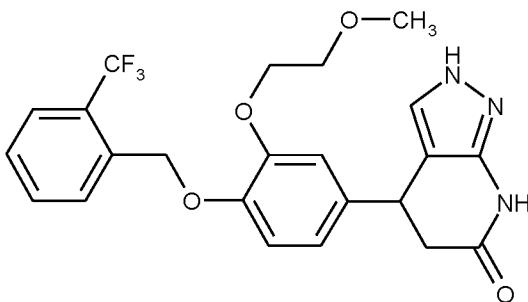
i) 4-Флуор-3-гідроксибензальдегід (300 мг) та 1-бром-3-метоксипропан (327 мг) розчиняли в ACN (10 мл), додавали K₂CO₃ (647 мг), та реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та потім розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували двічі або більше EtOAc, та об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 % до 30 % EtOAc в гептані, як елюент, з отриманням 4-флуор-3-(3-метоксиргорокси)бензальдегіду (198 мг).

ii) До охолодженого (0 °С) розчину [2-(трифлуорметил)феніл]метанолу (193 мг) в безводному ДМФ (5 мл) додавали NaH (14 мг) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при 0 °С потім додавали сполуку, отриману на попередній стадії (109 мг), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували двічі або більше EtOAc, та об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 % до 30 % EtOAc в гептані, як елюент, отримуючи 3-(3-метоксиргорокси)-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}бензальдегід (96 мг).

iii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (96 мг), перетворювали в 4-[3-(3-метоксиргорокси)-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл]-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (11 мг). MS(ЕС⁺) m/z 476,2 (M+H)⁺.

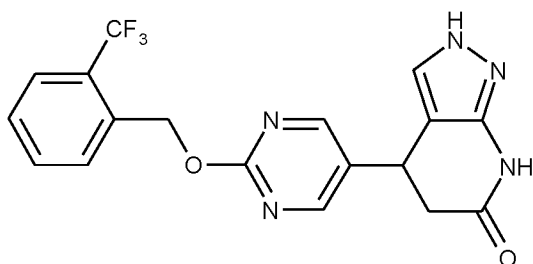
За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 163, використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували наступну сполуку.

164: 4-[3-(2-метоксіетокси)-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл]-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



35 MS(ЕС⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

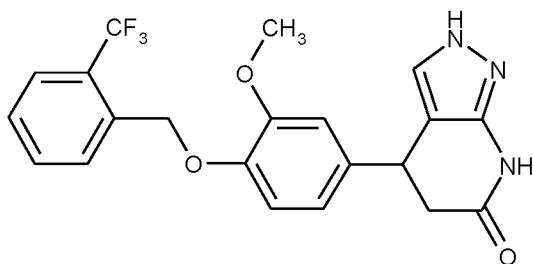
165: 4-(2-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}піримідин-5-іл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



5 i) 2-Хлорпіримідин-5-карбальдегід (200 мг) та Cs₂CO₃ (914 мг) завантажували в колбу та додавали 15 мл ACN. Потім додавали 2-(трифлуорметил)бензиловий спирт (186 мл), та реакційну суміш перемішували протягом чотирьох днів при кімнатній температурі. Розчинник випаровували, та сирий продукт розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували двічі або більше EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили з використанням флеш-хроматографії з оберненою фазою, отримуючи 32 мг 2-{{2-

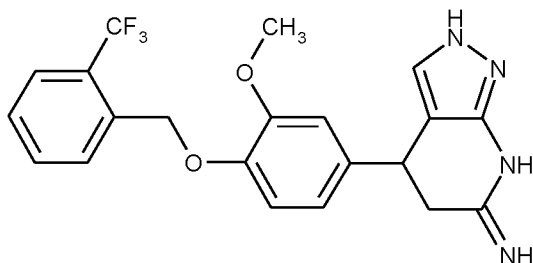
10 (трифлуорметил)феніл]метокси}піримідин-5-карбальдегіду.
ii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія ii), сполуку, отриману на попередній стадії (32 мг), перетворювали в 4-(2-{{2-

15 166: 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
b]піридин-6-тіон



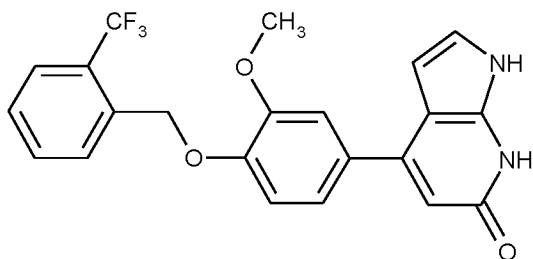
20 i) Приклад 1 (80 мг) суспендували в безводному ДХМ (10 мл) в атмосфері азоту. Додавали реагент Лавессона (39 мг), та реакційну суміш нагрівали до 30 °С та перемішували протягом ночі. Розчинник випаровували, та сирий продукт чистили з використанням флеш-хроматографії з оберненою фазою, використовуючи тверде завантаження, з отриманням 4-(3-метокси-4-{{2-

25 167: 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
b]піридин-6-імін



30 i) Приклад 166 (18 мг) розчиняли в 7н. аміаці в MeOH (1,5 мл) в атмосфері азоту. Реакцію перемішували протягом 4 годин. Розчинник випаровували, та сирий продукт чистили з використанням препаративної ВЕРХ, з отриманням 4-(3-метокси-4-{{2-

35 168: 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл]метокси}феніл)-1Н, 6Н, 7Н-піроло[2,3-
b]піридин-6-он

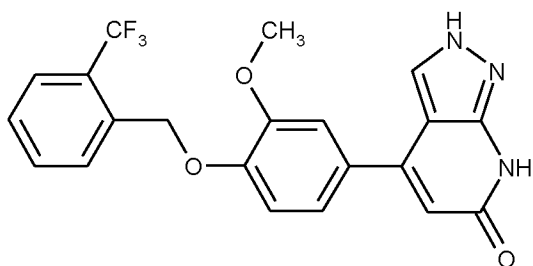


5 i) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 1, стадія i), 4-бром-2-метоксифенол (2,6 г) та 2-(трифлуорметил)бензилбромід (3,06 г) були перетворені в 4-бром-2-метокси-1-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}бензол (4,64 г).

ii) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана в Прикладі 154, стадія i), отриману на попередній стадії сполуку (2,32 г), перетворювали в 2-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (2,32 г).

10 iii) 4-бром-6-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин (243 мг), калію йодид (355 мг) та TMS-Cl (272 мкл) розчиняли в 15 мл ACN, нагрівали до 80 °C та перемішували протягом 3,5 годин. Розчинник випаровували, та сирий продукт розподіляли між водою та EtOAc. Водний шар екстрагували двічі або більше EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Сирий продукт суспендували в ACN/вода. Тверді речовини відфільтровували та промивали ACN з отриманням 4-йод-7H-піроло[2,3-b]піридин-6-олу (46 мг). iv) 4-йод-1H-піроло[2,3-b]піридин-6-ол (Приклад 168, стадія iii) (46 мг), 2-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Приклад 168, стадія ii) (108 мг) та K₂CO₃ (49 мг) розчиняли в 2 мл 1,4-діоксан/вода (3/1) у мікрохвильовій ємності. Суміш дегазували азотом протягом 15 хвилин, додавали Pd(PPh₃)₄ (20 мг) та ємність закривали пробкою. Реакційну суміш перемішували під дією мікрохвильового випромінювання протягом 6 годин при 100 °C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та фільтрували через целіт. Фільтрат випаровували, та сирий продукт суспендували в ACN з невеликою кількістю води. Тверді речовини відфільтровували та промивали ACN з отриманням 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-1H, 6H, 7H-піроло[2,3-b]піридин-6-ону (4 мг). МС(ЕС⁺) m/z 415,1 (M+H)⁺.

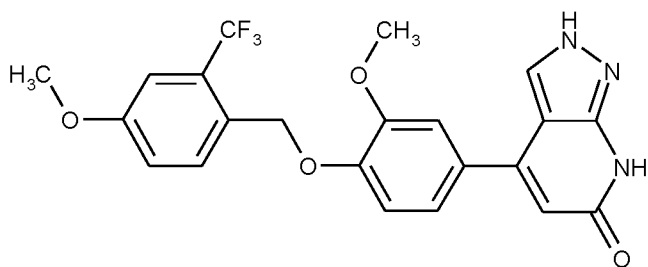
15 169: 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



30 i) Розчин Приклада 1 (40 мг) та DDQ (131 мг) в 1,4-діоксані (1 мл) перемішували 1 години при 70 °C. Розчинник випаровували, та до сирого продукта додавали насичений водний розчин K₂CO₃. Водний шар екстрагували тричі ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Продукт розчиняли в невеликій кількості ACN, ТГФ та води. ТГФ випаровували, та потім осаджувався продукт. Тверді речовини відфільтровували та сушили у вакуумній шафі з отриманням 4-(3-метокси-4-{{2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону (3 мг) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. МС(ЕС⁺) m/z 416,2 (M+H)⁺.

35 За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 169, використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували наступні сполуки.

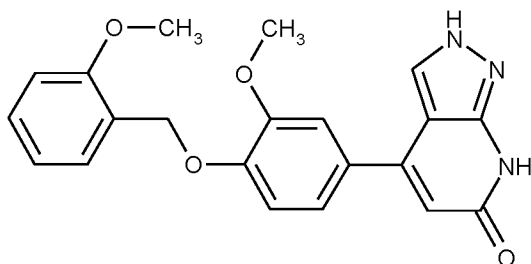
40 170: 4-(3-метокси-4-{{4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



MC(EC⁺) m/z 446,2 (M+H)⁺.

171: 4-{3-метокси-4-[(2-метоксифеніл)метокси]феніл}-2Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

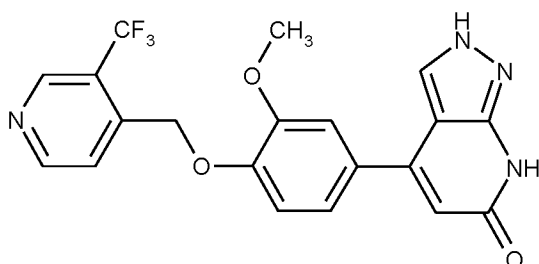
5



MC(EC⁺) m/z 378,2 (M+H)⁺.

172: 4-(3-метокси-4-[[3-(трифлуорметил)піридин-4-іл]метокси]феніл)-2Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

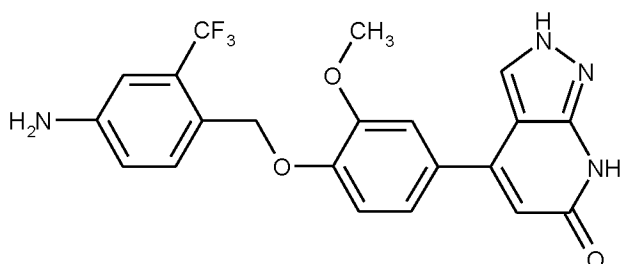
10



MC(EC⁺) m/z 417,2 (M+H)⁺.

173: 4-(4-[[4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

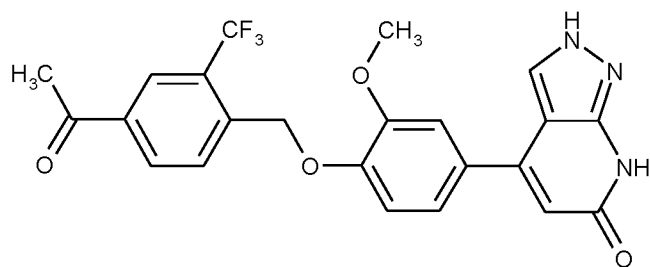
15



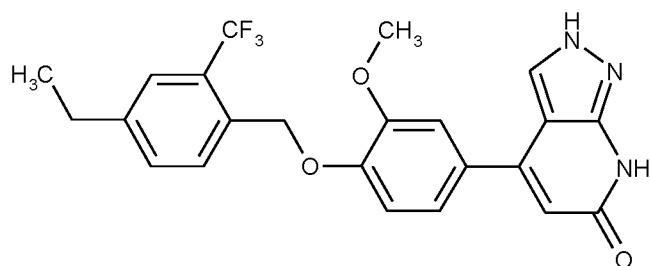
MC(EC⁺) m/z 431,2 (M+H)⁺.

174: 4-(4-[[4-ацетил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он

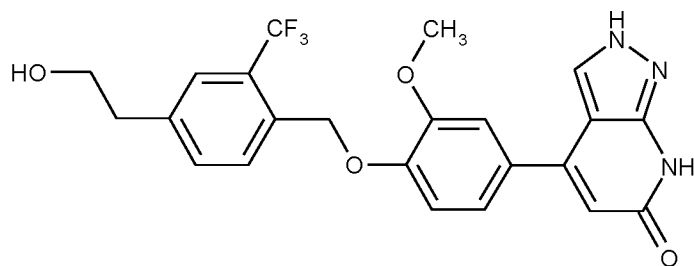
20



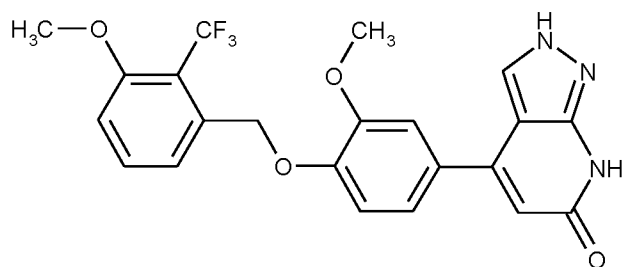
- 5 MC(EC⁺) m/z 458,2 (M+H)⁺.
 175: 4-(4-([4-етил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



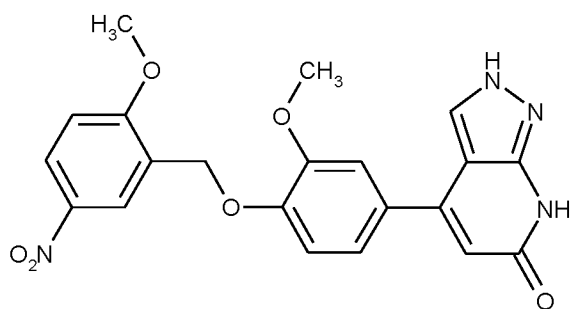
- 10 MC(EC⁺) m/z 444,2 (M+H)⁺.
 176: 4-(4-([4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)-3-метоксифеніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



- 15 MC(EC⁺) m/z 460,2 (M+H)⁺.
 177: 4-(3-метокси-4-([3-метокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)феніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



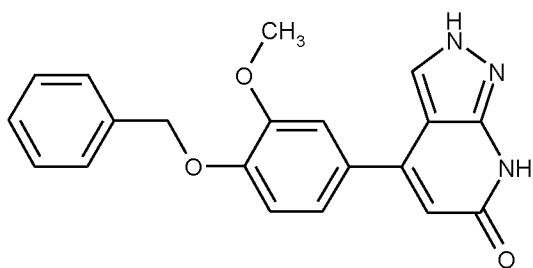
- 20 MC(EC⁺) m/z 446,1 (M+H)⁺.
 178: 4-(3-метокси-4-([5-метокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси)феніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



MC(EC+) m/z 423,1 (M+H)+.

183: 4-[4-(бензилокси)-3-метоксифеніл]-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

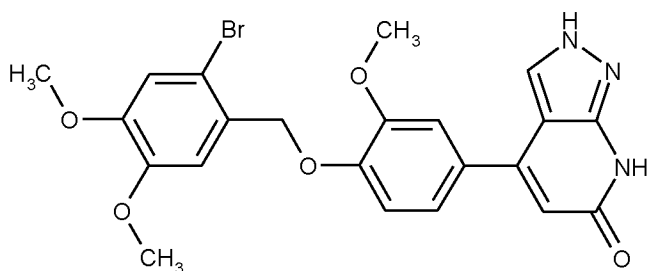
5



MC(EC+) m/z 348,1 (M+H)+.

184: 4-[4-[(2-бром-4,5-диметоксифеніл)метокси]-3-метоксифеніл]-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

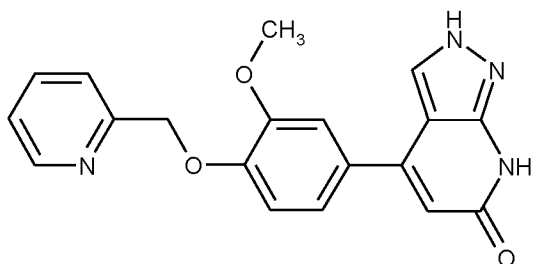
10



MC(EC+) m/z 486,1 (M+H)+.

185: 4-[3-метокси-4-[(піридин-2-іл)метокси]феніл]-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

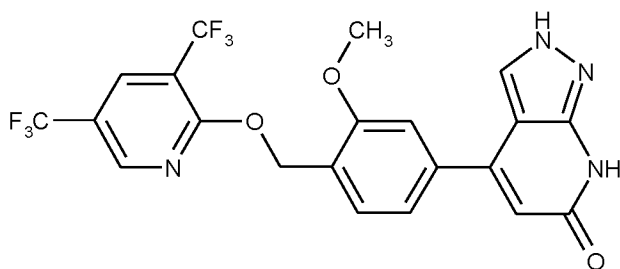
15



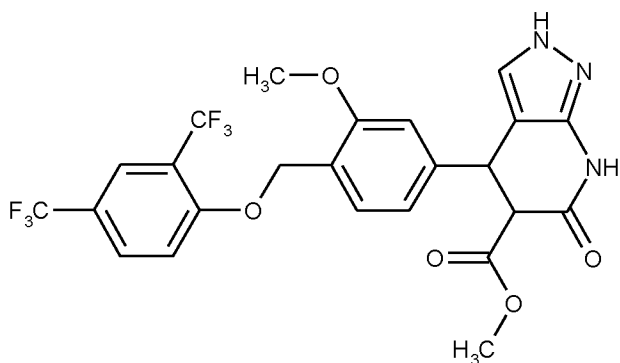
MC(EC+) m/z 349,1 (M+H)+.

186: 4-(4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксифеніл)-2H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

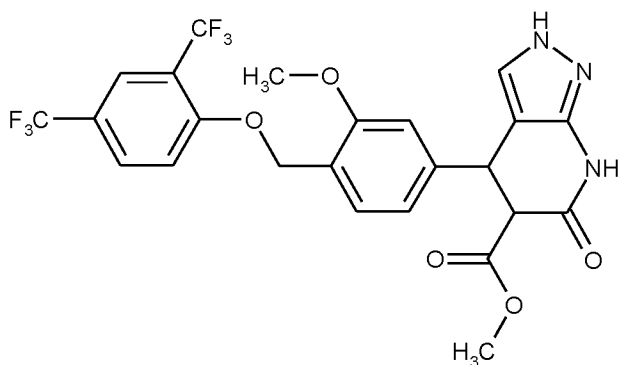
20



- 5 MS(ЕС+) m/z 484,1 (M+H)⁺
 187: метил 4-(4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокс]метил]-3-метоксифеніл)-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-5-карбоксилат



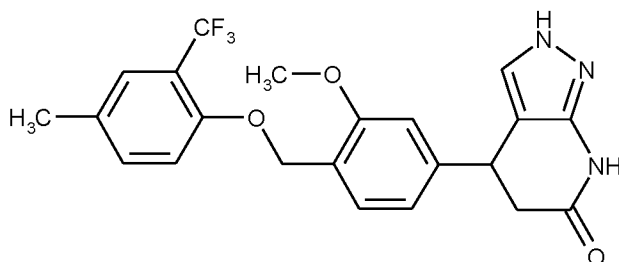
- 10 i) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 96, стадії i) - iii), використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували 4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокс]метил]-3-метоксибензальдегід.
- ii) Отриманий на попередній стадії продукт (50 мг), кислоту Мельдрума (19 мг) та 3-амінопіразол (11 мг) розчиняли в MeOH. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин та розчинник випаровували в потоці азоту, з отриманням в результаті 4-[4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокс]метил]-3-метокси-феніл]-6-оксо-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-в]піридин-5-карбонової кислоти (69 мг) у вигляді жовтої олії.
- 15 iii) DIAD (33 мкл) додавали по краплям до охолодженого (0 °С) розчину PPh₃ (44 мг) в безводному ТГФ (1,5 мл) в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 30 хвилин додавали MeOH (53 мкл) з наступним додаванням по краплям отриманого на попередній стадії продукту (69 мг), розчиненого в безводному ТГФ (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Додавали воду, та водний шар екстрагували тричі EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 до 5 % MeOH в ДХМ, з наступною флеш хроматографією з оберненою фазою, використовуючи градієнт ACN/H₂O від 20/80 до 90/10 як елюент, з отриманням метил 4-(4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокс]метил]-3-метоксифеніл)-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-5-карбоксилату (18 мг). MS(ЕС⁺) m/z 544,4 (M+H)⁺.
- 25 188: 4-(4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокс]метил]-3-метоксифеніл)-N,N-диметил-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н- піразоло[3,4-в]піридин-5-карбоксамід
- 30



5 і) Продукт, отриманий в Прикладі 187, стадія ii) (16 мг), DMAP (4,8 мг) та диметиламін HCl (2,7 мг) розчиняли в ДХМ (1 мл) в атмосфері азоту. Додавали EDC (8,1 мг), та реакцію перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали воду, та водний шар екстрагували тричі ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили на фільтрі з розділенням фаз та концентрували. Продукт чистили з використанням препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнт АСН/Н₂О від 10/90 до 100/0, отримуючи 4-(4-([2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-N,N-диметил-6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-5-карбоксамід (6 мг). МС(ЕС⁺) m/z 557,5 (M+H)⁺.

10

189: 4-(3-метокси-4-([4-метил-2-(трифлуорметил)фенокси]метил)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он



15

і) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 144, стадія ii), отримували 2-[4-([4-бром-2-(трифлуорметил)фенокси]метил)-3-метокси-феніл]-1,3-діоксолан, виходячи з продукта, отриманого в Прикладі 96, стадія iii).

20

ii) Триметилбороксин (0,38 мл) та Pd(II)Cl (PPh₃) (30 мг) додавали до дегазованої суспензії отриманого на попередній стадії продукта (190 мг) та K₃PO₄ (280 мг) в 1,4-діоксані (1 мл). Реакцію нагрівали до 100 °С протягом 1 години під дією мікрохвильового випромінення. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали водою, водн. 2н. HCl, водн. 2н. NaOH, водою та насиченим сольовим розчином. Органічну фазу фільтрували через целіт, сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі з отриманням 3-метокси-4-([4-метил-2-(трифлуорметил)фенокси]метил)феніл]-1,3-діоксолану (164 мг).

25

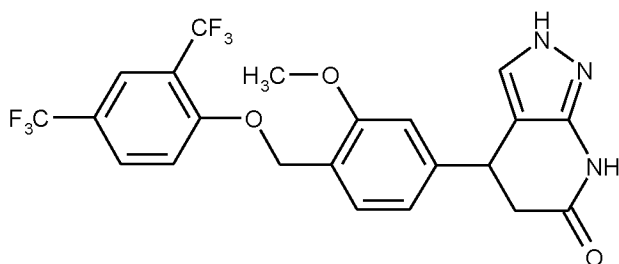
iii) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 144, стадія iv), отриману на попередній стадії сполуку (164 мг), перетворювали в 3-метокси-4-([4-метил-2-(трифлуорметил)фенокси]метил)бензальдегід (74 мг).

30

iv) Аналогічно до процедури, описаної в Прикладі 1, стадія ii), отриману на попередній стадії сполуку (73 мг), перетворювали в 4-(3-метокси-4-([4-метил-2-(трифлуорметил)фенокси]метил)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он (37 мг). МС(ЕС⁺) m/z 432,4 (M+H)⁺.

35

190: 4-(4-([2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил)-3-метоксифеніл)-1H,2H,3H,4H,6H-піроло[3,4-b]піридин-2-он



i) За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для приклада 96, стадії i) - iii), використовуючи відповідні вихідні матеріали, отримували 4-[[2,4-
5 біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксибензальдегід.

ii) Етоксикарбонілметил)трифенілфосфонію бромід (2,27 г) додавали до суспензії t-BuOK (654 мг) в Et₂O (20 мл). Отриману в результаті суміш перемішували при 50 °С протягом 30 хвилин та потім охолоджували до кімнатної температури. Отриману на попередній стадії сполуку (1,01 г) розчиняли в Et₂O (15 мл) та додавали до реакційної суміші. Реакцію перемішували протягом ночі, потім гасили водою та водний шар екстрагували тричі Et₂O. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 до 20 % EtOAc в гептані, з отриманням етил (E)-3-[4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метокси-
10 феніл]проп-2-єноату (932 мг).

iii) Вінілмагнію бромід (1,0 М в ТГФ, 6,25 мл) додавали по краплям до суспензії фенілсульфанілкупруму (362 мг) в безводному ТГФ (10 мл) при -40 °С в атмосфері азоту. Реакційній суміші давали досягти -25 °С та знову охолоджували до -40 °С. По краплям додавали отриману на попередній стадії сполуку (930 мг) в безводному ТГФ (10 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при -40 °С. Реакцію гасили шляхом
20 виливання суміші в нас. водн. розчин NH₄Cl. Отримані тверді речовини відфільтровували, та фільтрат екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 до 30 % EtOAc в гептані, з отриманням етил етил 3-[4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метокси-феніл]пент-4-єноату (300 мг).

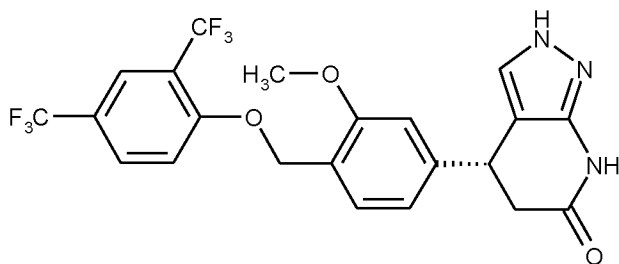
iv) Отриманий на попередній стадії продукт (300 мг), TEMPO (40 мг) та tBuONO (167 мкл) розчиняли в 1,4-діоксані (5 мл), нагрівали до 80 °С та перемішували протягом 2 днів. До реакційної суміші додавали воду, та водний шар екстрагували тричі ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 до 30 % EtOAc в гептані, з отриманням
30 етил (E)-3-[4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метокси-феніл]-5-нітропент-4-єноату (190 мг). v) TOSMIC (72 мг) додавали до розчину tBuOK (83 мг) в безводному ТГФ (1 мл) при -78 °С та перемішували протягом 10 хвилин. Сполуку, отриману з попередньої стадії (190 мг) розчиняли в безводному ТГФ (4 мл) та додавали по краплям до реакційної суміші. Після 10 хвилин перемішування при -78 °С реакційну суміш виливали в нас. водн. розчин NH₄Cl, та водний шар екстрагували тричі EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 до 50 % EtOAc в гептані, з отриманням етил 3-[4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метокси-феніл]-3-(4-нітро-1H-пірол-3-іл)пропаноату
35 (70 мг).

vi) До розчину отриманої на попередній стадії сполуки (50 мг) в AcOH (1,5 мл) додавали цинковий пил (59 мг). Реакцію нагрівали до 50 °С та перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та відфільтрований корж промивали EtOAc. Фільтрат промивали нас. водн. NaHCO₃ та водою, та потім сушили над MgSO₄ та концентрували при
40 зниженому тиску. Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, використовуючи градієнт від 0 до 4 % MeOH в ДХМ, з наступною флеш-хроматографією з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 40 до 90 % ACN в H₂O (що містить 0,1 % ТФО), з отриманням 4-(4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксифеніл)-1H,2H,3H,4H,6H-піроло[3,4-b]піридин-2-ону (11 мг).

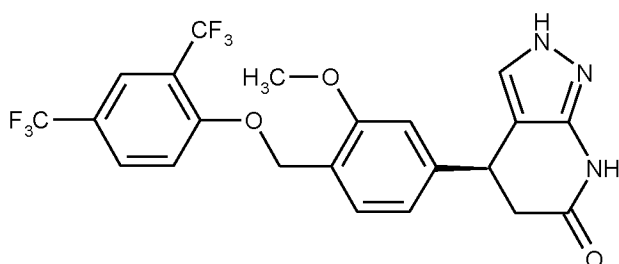
MS(ЕС⁺) m/z 485,4 (M+H)⁺.

191: (4R)-4-(4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
50 піразоло[3,4-b]піридин-6-он

[(+)-4-(4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он]



- 5 192: (4S)-4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)фенокси}метил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он
[(-)-4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)фенокси}метил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он]



10

Окремі енантіомери з Приклада 100 можуть бути отримані шляхом хірального розділення. 20 мг рацемічного Приклада 100 розчиняли в 1 мл IPA. Розчин впорскували в хіральну препаративну ВЕРХ, що використовує колонку AD та ізократний градієнт 5 % EtOH, 12 % IPA та 83 % гептану, з отриманням 7 мг (+)енантіомеру (Приклад 191) та 7 мг (-)енантіомеру (Приклад 192).

15

Абсолютна конфігурація сполук з Прикладів 193-220 не відома. Дані сполуки є охарактеризованими їх показником оптичного обернення, використовуючи поляриметр.

За наступною процедурою, аналогічною до тієї, яка описана для прикладів 191 та 192, використовуючи відповідні вихідні матеріали та спосіб ВЕРХ, отримували наступні сполуки.

20

193: (+)-4-(4-{{4-хлор-2-(трифлуорметил)фенокси}метил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он

194: (-)-4-(4-{{4-хлор-2-(трифлуорметил)фенокси}метил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он

25

195: (+)-4-(4-{{4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)фенокси}метил}-3-метоксифеніл)-
2H,4H,5H,6H,7H-піразоло [3,4-b]піридин-6-он

196: (-)-4-(4-{{4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)фенокси}метил}-3-метоксифеніл)-
2H,4H,5H,6H,7H-піразоло [3,4-b]піридин-6-он

30

197: (+)-4-(3-метокси-4-{{4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-
2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

198: (-)-4-(3-метокси-4-{{4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-
2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он

35

199: (+)-4-(4-{{4-ацетил-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он

200: (-)-4-(4-{{4-ацетил-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он

40

201: (+)-7-(3-метокси-4-{{4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-
3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-5-он

202: (-)-7-(3-метокси-4-{{4-метокси-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}феніл)-
3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-5-он

45

203: (+)-4-(4-{{4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он

204: (-)-4-(4-{{4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
піразоло[3,4-b]піридин-6-он

205: (+)-7-(4-{{4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл}метокси}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-
[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-5-он

206: (-)-7-(4-[[4-аміно-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-5-он

207: (+)-4-(4-[[4-етил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

5 208: (-)-4-(4-[[4-етил-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

209: (+)-4-(4-[[4-гідрокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

10 210: (-)-4-(4-[[4-гідрокси-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

211: (+)-4-(4-[[4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

212: (-)-4-(4-[[4-(2-гідроксіетил)-2-(трифлуорметил)феніл]метокси]-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

15 213: (+)-4-(3-метокси-4-[[4-метил-2-(трифлуорметил)феноксидиметил]феніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

214: (-)-4-(3-метокси-4-[[4-метил-2-(трифлуорметил)феноксидиметил]феніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

20 215: (+)-4-(4-[[2-(дифлуорметил)-4-(трифлуорметил)феноксидиметил]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

216: (-)-4-(4-[[2-(дифлуорметил)-4-(трифлуорметил)феноксидиметил]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

217: (+)-4-(4-[[2,4-біс(дифлуорметил)феноксидиметил]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

25 218: (-)-4-(4-[[2,4-біс(дифлуорметил)феноксидиметил]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

219: (+)-4-(4-[[2,4-диметилфеноксидиметил]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

30 220: (-)-4-(4-[[2,4-диметилфеноксидиметил]-3-метоксифеніл]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он

Приклад 221

Аналіз AlphaScreen ERR α

35 Даний аналіз ґрунтувався на знаннях, що ядерні рецептори взаємодіють з кофакторами за ліганд-залежним способом. Сайти взаємодії були картовані до мотивів LXXLL, які є присутніми в послідовностях спів-активаторів. Короткі пептидні послідовності, які містять мотив LXXLL, імітують поведінку повнодовжнинних спів-активаторів.

40 Аналіз ERR α AlphaScreen, описаний в даному документі, ґрунтується на взаємодії пептида спів-активатора з очищеним бактеріально експресованим доменом зв'язування ліганда ERR α (ERR α -LBD); при зв'язуванні ліганда протеїн ERR α може піддаватися конформаційній зміні, отримуючи в результаті втрату зв'язування спів-активатора.

45 Сполуки за представленим винаходом досліджувались щодо їх здатності переривати зв'язування протеїна ERR α -LBD з пептидом спів-активатора, використовуючи технологію AlphaScreen® (Perkin Elmer). Протеїн ERR α -LBD був експресований в *E. coli* у вигляді злиття 6xHis малого убіквітин-подібного модифікатора (SUMO). Бактеріально експресований протеїн 6His-SUMO-ERR α -LBD чистили, використовуючи афінну хроматографію. Всі експерименти здійснювали при кімнатній температурі в 384-лункових білих незв'язуючих планшетах (Greiner), використовуючи 50 мМ Tris-HCl pH 7,5, 100 мМ NaCl, 0,1 % Pluronic F-127, 0,05 % BSA та 5 мМ ТСЕР як буфер. Кінцева концентрація ДМСО в аналізі становила 1 %. Сполуки аналізували в трьох повторах та: інкубували з 0,81 нМ протеїна ERR α -LBD та 10 мкг/мл стрептавідиновими

50 донорними кульками та 10 мкг/мл Ni-хелатними акцепторними кульками протягом 1 години при кімнатній температурі; з наступним 2-годинним інкубуванням з 15 нМ пептиду біотин-PGC1 α -3 (QRRPCSELLKYLTTNDPP), що відповідає амінокислотам 202-220.

55 Сигнал AlphaScreen вимірювали, використовуючи планшетний рідер Envision Xcite (Perkin Elmer). Дані нормалізували, та аналіз апроксимації кривої здійснювали за допомогою GraphPad Prism 7, використовуючи чотирьох-параметричну залежну від дози підгонку.

Як множина, значення IC₅₀ були представлені для однакової пари сполука-протеїн, визначалось середнє значення pIC₅₀ для кожної сполуки. Всі проілюстровані сполуки формули I (Приклади 1-220), як було виявлено, мають середнє значення pIC₅₀ вище або дорівнює 5.

60 Приклади 11, 18, 21, 22, 25, 28, 29, 30, 31, 37, 39, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 58, 60, 63, 66, 67, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 86, 88, 94, 95, 110, 113, 114, 118, 120, 121, 125, 126, 127, 130, 131, 132, 137,

140, 147, 148, 150, 151, 160, 161, 162, 165, 167, 168, 172, 183, 184, 187, 188, 191, 199, 215, 217 та 219 як було виявлено, мають середнє значення plC_{50} вище або дорівнює 6, але нижче 7.

Приклади 2, 4, 9, 14, 17, 20, 26, 34, 35, 43, 44, 45, 59, 64, 65, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 85, 87, 92, 93, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 116, 117, 128, 139, 152, 153, 156, 159, 163, 164, 171, 181, 182, 190, 193, 195, 201, 203, 206, 209, 211, 213 та 216 як було виявлено, мають середнє значення plC_{50} вище або дорівнює 7 але нижче 8.

Приклади 1, 8, 15, 19, 23, 24, 32, 33, 36, 40, 41, 42, 62, 68, 89, 90, 91, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 115, 119, 135, 136, 138, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 149, 154, 155, 157, 166, 169, 170, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 186, 189, 192, 194, 196, 197, 198, 200, 202, 204, 205, 207, 208, 210, 212, 214, 218 та 220 як було виявлено, мають середнє значення plC_{50} вище або дорівнює 8.

Приклад 222

Аналіз повнодовжинного гена-репортера ERR α

Інгібітори з прикладів 1, 4, 5, 8, 9, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 26, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 54, 57, 59, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 116, 117, 119, 128, 130, 132, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219 та 220 досліджувались щодо їх здатності інгібувати активність ERR α в аналізі повнодовжинного гена-репортера ERR α .

Спосіб, як було встановлено, кількісно скринінгував ефективність сполук зі зворотною агоністичною активністю на ядерних рецепторах ERR α людського виду. Аналіз дозволяє внутрішньоклітинний скринінг зворотних агоністів ERR α на клітинах SK-BR-3, використовуючи конструкт надекспресії, який кодує повнодовжинний ERR α та конструкт репортера, що містить елемент відповіді ERR α (ERR α Response Element (RE)) та ген люциферази для зчитування. Активність виражається в значеннях $logIC_{50}$ та може використовуватися для визначення SAR родин сполук або для відміни вибору сполук.

В даному аналізі, репортерні клітини отримують шляхом перехідної спів-трансфекції двох конструктів в клітинах SK-BR-3, використовуючи стандартні техніки трансфекції. Перший конструкт містить елемент відповіді ядерних рецепторів ERR α (плазмідна рLP2175, репортерний конструкт ERR α -RE/luc2P, клонований варіант ERR α _v2_synthRE, Switchgear Genomics, каталожний номер S900089). Дана послідовність проводить транскрипцію люциферазного гена-репортера у відповідь на зв'язування протеїна ERR α , кодованого другим конструктом (плазмідна рLP2124: повнодовжинний конструкт експресії ERR α , використовуючи pcDNA3.1/Hygro(+)) як фон, Invitrogen, каталожний номер V87020). Надекспресований повнодовжинний ERR α є конститутивно активним, тому експресія люциферази відновлюється за допомогою зворотних агоністів ядерних рецепторів ERR α .

Через день після трансфекції, клітини висівали в 96-лункові планшети, додавали досліджувану сполуку, та планшети інкубували протягом ночі. Далі, світлову активність люциферази кількісно визначали, використовуючи реагент детектування люциферази та зчитування люмінесценції.

Детальний опис аналізу

Трансфекцію здійснюють на попередньо висіяних клітинах SK-BR-3 в колбі T175. Однієї трансфікованої колби T175 є достатнім для засівання 3-4 MW96 планшетів наступного дня, в залежності від злиття трансфікованих клітин.

Два різні середовища використовують в даному протоколі для обробки клітин: 1) культуральне середовище, тобто середовище McCoу 5a з фенолом червоним (BioWhittaker номер постачання 12-688F), 10 % FBS та 1x пенстреп.; та, 2) середовище для аналізу, тобто середовище McCoу 5a без фенолу червоного (HyClone код продукту SH30270,01) з 2 % FBS з вугільними смужками та 1x пенстрепом. Розбавлення сполук отримують в середовищі для аналізу.

Клітини висівали щонайменше за 2 дні, щобдати можливість клітинам прилипнути до стінок колби перед трансфекцією. Клітини повиннібути на 50-80 % злитими на день трансфекції.

SKBR3 клітини трансфікували з транскрипційним репортерним конструктом рLP2175 та конструктом експресії ERR α рLP2124 (як описується вище).

68 мкл трансфекційного реагента Lipofectamine LTX (Invitrogen, каталожний номер 15338-100) додавали по краплям до 8,9 мл Opti-MEM I відновленого сироваткового середовища (Gibco, каталожний номер 51985-026) та інкубували при кімнатній температурі протягом 5-20 хвилин. 8,9 мл суміші даного реагента додавали до 22 мкг рLP2175+22 мкг рLP2124

(співвідношення 1:1 та загальний об'єм 10 мл), та інкубували при кімнатній температурі протягом 25 хвилин.

За 10 хвилин до додавання трансфекцію змішують з клітинами SKBR3 в колбі T175, культуральне середовище освіжали 20 мл культурального середовища. Потім, 10 мл суміш ДНК-Opti-MEM-Lipofectamine обережно додавали до клітин, з наступним інкубуванням протягом ночі (16-24 годин) при 37 °C та 5 % CO₂.

Для того, щоб зібрати клітини SKBR3 з T175 колби, спочатку видаляли середовище. Потім, клітини промивали фосфатним сольовим буфером (PBS) (Lonza), після чого видаляли PBS. Для того, щоб дисоціювати клітини, 2 мл TrypLE Express (Invitrogen) додавали до колби, з наступним інкубуванням при 37 °C протягом 5 хвилин. По колбі постукували доки клітини не відокремлювались від дна. Клітини збирали в 8 мл культурального середовища (McCoу 5a, 10 % FBS, пенстреп), щоб досягти одноклітинної суспензії. Після підрахунку клітин, клітини центрифугували протягом 5 хвилин на 300 g. Далі клітинні пелети повторно суспендували до 25000 клітини/80 мл середовища для аналізу (McCoу 5a без фенолу червоного, 2 % FBS з вугільними смужками, пенстреп).

Для скринінгу сполук, клітини збирали (як описується вище). 80 мкл клітинної суспензії (25000 клітин) на лунку висівали в білих, плоскодонних, оброблених культурою тканини, 96-лункових планшетах для скринінгу (Greiner).

Досліджувані сполуки розбавляли, виходячи з 10 мМ диметилсульфоксидного (ДМСО) вихідного розчину, на 3 стадіях розбавлення. Перша стадія розбавлення являла собою 12 точкове серійне розбавлення в 4-рази в ДМСО. Дані розбавлення далі розбавляли в 10 разів в середовищі для аналізу, яке не містить фенол червоний, що містить 2 % вугільних смужок FBS та пенстреп. Остання стадія являла собою ще в 20-разів розбавлення в середовищі для аналізу з отриманням 5х концентраційного розбавлення з концентрацією ДМСО - 0,5 %. Як остання стадія розбавлень, сполуки розбавляли 5х в планшеті з клітинами.

Серії розбавлення ДМСО склалися з 12 концентрацій, з кінцевою концентрацією в планшеті з клітинами, яка знаходиться в діапазоні від 10 мМ до 2,4 fM.

Планшети інкубували протягом ночі (16-24 годин) при 37 °C та 5 % CO₂.

Для зчитування люциферази, люциферазний реагент (BriteLite Plus, Perkin Elmer) переносили до кімнатної температури. До кожної досліджуваної лунки планшетів скринінга, додавали 100 мкл 2,5-рази розбавленого реагента BriteLite Plus, з наступним інкубуванням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Сигнал люмінесценції люциферази вимірювали, використовуючи мікропланшетний рідер Wallac Victor (Perkin Elmer).

Половина максимуму значення інгібіторної концентрації (IC₅₀) для досліджуваних сполук були розраховані з сигналу люциферази, використовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Software). Для повної ясності, як множина, значення IC₅₀ були представлені для однакової пари сполука-клітинна лінія, та визначалось середнє значення pIC₅₀ для кожної сполуки.

З проілюстрованих сполук формули I, Приклади 1, 8, 9, 15, 19, 24, 32, 33, 36, 40, 62, 68, 89, 91, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 106, 107, 115, 119, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 155, 157, 159, 166, 169, 170, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 186, 189, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 207, 208, 211, 212 та 214, як було виявлено, мають середнє значення pIC₅₀ вище або дорівнює 6,5.

Приклад 223

45 Синергетична мишача модель меланоми B16F10

Інгібітори з прикладів 100, 191, 192, 194 та 196 досліджувались щодо їх здатності інгібувати ріст пухлини в синергетичній мишачій моделі меланоми B16F10.

Клітинна лінія та пухлинна модель: B16F10 меланому клітинну лінію отримували з алотрансплантатної моделі у мишей C57BL/6.

50 Мишачі B16F10 меланомні клітини отримували з American Type Culture Collection (ATCC), USA. Клітини вирощували в DMEM (Invitrogen, каталожний номер 31600-034), доповненому 10 % FBS (Invitrogen, каталожний номер 10438-026), та 1 % пеніциліну-стрептоміцину (Thermo Fisher Scientific, каталожний номер 15140-122). Для встановлення алотрансплантатів, клітини збирали шляхом трипсинізації, коли вони досягали приблизно 70-80 % злиття, та 0,1 мільйон клітин B16F10 суспендували в 50 мкл безсироваткового середовища та змішували у співвідношенні 1:1 з матригелем перед імплантуванням під шкіру в дорсальній правий бік миші, використовуючи шприць BD об'ємом 1 мл, приєднаний до голки 24-розміру.

60 Прищеплення пухлин B16F10 вимірювали через 5 днів після інокуляції клітин, коли вони стали відчутними. Коли середній об'єм пухлини досягав приблизно 58 мм³, тваринам дозували після рандомізації в різні групи лікування, зберігаючи об'ємпухлини та кількість тварин таким

чином, щоб середній об'єм пухлини кожної групи залишався однаковим за групами. Дозування здійснювали на кілограм маси тіла, в рот (перорально, п.о.) один раз на день (щоденно, q.d.).

Розміри пухлини - довжина (l) та ширина (b) - вимірювали штангенциркулем в день рандомізації тварин за об'ємом пухлини (день 1) та тричі на тиждень після цього до закінчення дослідження. Об'єми пухлини розраховували, використовуючи формулу $b^2 * l * 0,52$, де l=довжина, b=ширина (Dusan Djokovic et al., BMC Cancer, 2010, 10:641). Інгибування росту пухлини розраховували після нормалізування об'єму пухлини, наданого на день, що є днем 1.

Введення досліджуваних пунктів починали, коли об'єм пухлини досягав в середньому 58 мм³.

Введення досліджуваних пунктів здійснювали до дня 14, та вимірювання об'єму пухлини здійснювали до дня 13 для розрахунку відсотку інгибування росту пухлини (TGI). Результати дослідження наводяться в Таблиці 1 в даному документі нижче.

Таблиця 1

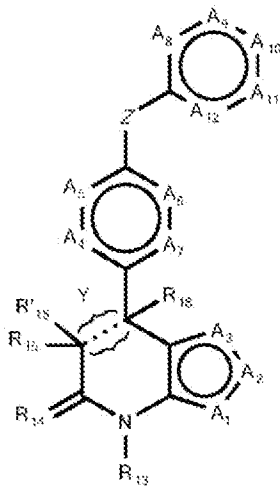
Приклад	Доза Міліграми на кілограм маси (мг/кг) [п.о., q.d]	Об'єм пухлини (мм3) день 13	Інгибування росту пухлини (%)
Контроль - носій		1801±241	-
100	30	814±117	57
191	30	552±91	72
192	30	518±62	74
194	30	870±152	53
196	30	755±135	60

З огляду на наведений вище опис та приклади, кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде очевидно, що їх еквівалентні модифікації можуть бути зроблені без відступу від обсягу формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20

1. Сполука відповідно до Формули I



Формула I

- 25 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:
 Z являє собою -CH₂O-, CH₂ є приєднаним до ароматичного кільця, що містить A₄-A₇;
 Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон або подвійний зв'язок карбон-карбон, за умови, що, коли Y являє собою подвійний зв'язок карбон-карбон, R'₁₅ та R₁₆ відсутні;
 одне з трьох положень A₁-A₃ являє собою або S, або NR_A, залишкові два положення A₁-A₃
 30 являють собою N або CR₁, CR₂, CR₃, відповідно;
 R_A являє собою H або метил;
 R₁-R₃ незалежно являють собою H, метил або галоген;
 A₄-A₇ являють собою N або CR₄, CR₅, CR₆ та CR₇, відповідно, за умови, що не більше ніж два з чотирьох положень A₄-A₇ можуть бути одночасно N;
 35 A₈-A₁₂ являють собою N або CR₈, CR₉, CR₁₀, CR₁₁ та CR₁₂, відповідно, за умови, що не більше

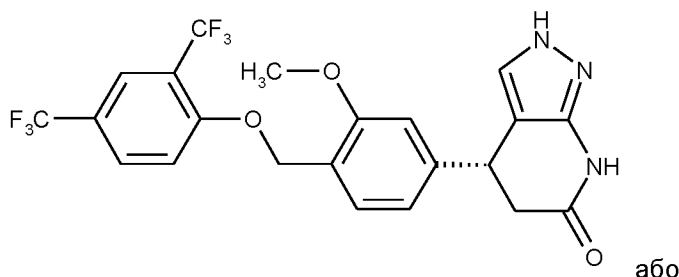
- ніж два з п'яти положень A_8-A_{12} можуть бути одночасно N;
 R_4-R_7 незалежно являють собою H, галоген, C(1-6)алкіл, аміно, (ді)C(1-3)алкіламіно, C(1-3)алкокси, C(1-3)алкоксіC(1-3)алкокси, -C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇ або нітро, де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома галогеном або гідроксилом;
- 5 R_8-R_{12} незалежно являють собою H, галоген, C(1-3)алкокси, C(1-6)алкіл, ціано, ціаноC(1-3)алкіл, аміно, нітро, аміноC(1-3)алкіл, -C(O)OR₁₅, -CH₂C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇, -NHC(O)R₁₇, ацетил, гідроксил, C(3-6)циклоалкіл, C(2-3)алкініл, C(2-3)алкеніл, карбоксил C(1-3)алкіл, C(1-3)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, (ді)C(1-3)алкіламіно, бензил, SF₅ або CH(=O), де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома галогеном або гідроксилом; або
- 10 R_9 та або R_8 , або R_{10} є анельованими та утворюють ароматичне або неароматичне від п'яти- до семичленне кільце, що містить від двох до семи атомів карбону та від нуля до трьох гетероатомів; де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома метилом, галогеном або гідроксилом;
- R_{13} являє собою H або метил;
- 15 R_{14} являє собою NH, O або S;
- R_{15} та R'_{15} незалежно являють собою H, галоген, C(1-4)алкіл, ціано, карбонову кислоту, -C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇;
- R_{16} являє собою H; та
- 20 R_{17} являє собою H, C(1-4)алкіл, аміноC(1-3)алкіл, C(1-5)гетероарил або феніл, де всі групи є необов'язково заміщеними одним або декількома галогеном або гідроксилом.
2. Сполука за п. 1, в якій A_1 являє собою N, A_2 являє собою NR_A та A_3 являє собою CR₃.
3. Сполука за п. 2, в якій A_1 являє собою N, A_2 являє собою NH та A_3 являє собою CH.
4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, в якій A_4-A_7 являють собою CR₄-CR₇.
5. Сполука за п. 4, в якій R_5 являє собою C(1-3)алкокси та R_4 , R_6 та R_7 являють собою H.
- 25 6. Сполука за п. 5, в якій R_5 являє собою метокси та R_4 , R_6 та R_7 являють собою H.
7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6, в якій A_8-A_{12} являють собою CR₈-CR₁₂.
8. Сполука за п. 7, в якій R_8-R_{12} незалежно являють собою H, C(1-6)алкіл, галоген, гідроксил, NH₂, ацетил, C(1-3)алкокси або SF₅.
9. Сполука за п. 8, в якій R_8-R_{12} незалежно являють собою H, C(1-6)алкіл або галоген.
- 30 10. Сполука за п. 9, в якій R_8 та R_{10} являють собою C(1-6)алкіл та R_9 , R_{11} та R_{12} являють собою H.
11. Сполука за п. 10, в якій R_8 та R_{10} являють собою CF₃, та R_9 , R_{11} та R_{12} являють собою H.
12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-11, в якій R_{13} являє собою H.
13. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-12, в якій R_{14} являє собою O.
- 35 14. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-13, в якій R_{15} та R'_{15} являють собою H.
15. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-14, в якій Y являє собою одинарний зв'язок карбон-карбон.
16. Сполука за п. 1, яка є вибраною з групи, яка складається з:
- 40 4-(4-{4-бром-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 4-(4-{4-(2-гідроксидиметил)-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 4-(3-метокси-4-{4-метокси-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 45 4-(4-{4-хлор-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 4-(4-{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 4-(3-метокси-4-{2-(пентафлуор-λ⁶-сульфаніл)феноксидиметил}феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 50 4-(3-метокси-4-{2-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 4-(4-{4-ацетил-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 55 4-(4-{4-флуор-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл}феніл)метокси]-3-(трифлуорметил)бензонітрилу;
- 4-(4-{4-бром-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-(трифлуорметокси)феніл)-2H,4H,5H,6H,7H-піразоло[3,4-b]піридин-6-ону;
- 60

- 4-(4-{{2-(пентафлуор-λ⁶-сульфаніл)феноксидиметил}-3-(трифлуорметокси)феніл)-
2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
4-{{3-(трифлуорметокси)-4-{{2-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
5 4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-(трифлуорметокси)феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
4-(4-{{4-флуор-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-(трифлуорметокси)феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
10 4-{{4-{{2,4-диметилфеноксидиметил}-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-
ону;
4-(3-метокси-4-{{2-метил-4-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
4-{{4-{{3,5-диметилфеноксидиметил}-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-
ону;
15 4-(3-метокси-4-{{3-метил-5-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
4-(4-{{4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
4-(4-{{2,4-біс(дифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
20 в]піридин-6-ону;
4-(4-{{2-(дифлуорметил)-4-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
4-(4-{{3-(дифлуорметил)-5-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
25 4-(4-{{4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-
2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-
6-ону;
метил-4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
30 піразоло[3,4-в]піридин-5-карбоксилату;
4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-N,N-диметил-6-оксо-
2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-5-карбоксаміду;
4-(3-метокси-4-{{4-метил-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
35 4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н-піроло[3,4-
в]піридин-2-ону;
(+)-4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
в]піридин-6-ону;
(-)-4-(4-{{2,4-біс(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
40 в]піридин-6-ону;
(+)-4-(4-{{4-хлор-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
(-)-4-(4-{{4-хлор-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
45 (+)-4-(4-{{4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-
2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
(-)-4-(4-{{4-(дифлуорметил)-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-
2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
(+)-4-(3-метокси-4-{{4-метил-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
50 піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
(-)-4-(3-метокси-4-{{4-метил-2-(трифлуорметил)феноксидиметил}феніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-
піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
(+)-4-(4-{{2-(дифлуорметил)-4-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-
2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
55 (-)-4-(4-{{2-(дифлуорметил)-4-(трифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-
2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону;
(+)-4-(4-{{2,4-біс(дифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
в]піридин-6-ону;
(-)-4-(4-{{2,4-біс(дифлуорметил)феноксидиметил}-3-метоксифеніл)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-
60 в]піридин-6-ону;

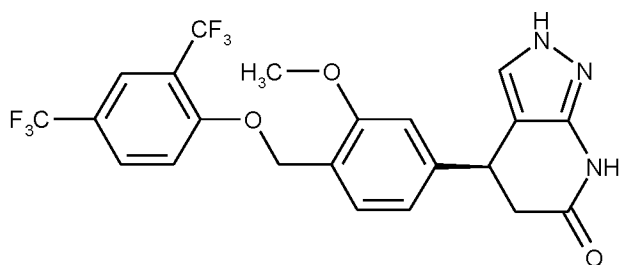
(+)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону; та

(-)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-ону.

- 5 17. Сполука за п. 1, що являє собою
(4R)-4-{4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



- 10 (4S)-4-{4-[[2,4-біс(трифлуорметил)фенокси]метил]-3-метоксифеніл}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піразоло[3,4-в]піридин-6-он



- 15 18. Лікарський засіб, який характеризується тим, що містить сполуку Формули I за будь-яким одним з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль.
19. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі в терапії.
- 20 20. Застосування за п. 19 у терапевтичному та/або профілактичному лікуванні ERR α -опосередкованих захворювань або розладів.
21. Застосування за п. 20 у лікуванні ERR α -опосередкованого раку.
22. Застосування за п. 19 у лікуванні щонайменше одного стану, вибраного з: раку легенів, меланоми, раку ендометрія та гострого мієлоїдного лейкозу.
- 25 23. Застосування за п. 19 у лікуванні щонайменше одного стану, вибраного з: раку молочної залози, раку сечового міхура, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку товстої і прямої кишок та раку яєчників.
24. Застосування за п. 19 у лікуванні цукрового діабету II типу.
- 30 25. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули I за будь-яким одним з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів.
26. Фармацевтична композиція за п. 25, яка додатково містить щонайменше один додатковий терапевтично активний агент.