



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120908** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)  
C07D 495/04 (2006.01) 07D 211/86 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01) 07D 221/04 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01) 07D 513/04 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01) 07D 209/34 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01) 07D 409/12 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01) 07D 401/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01) 07D 409/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01) 07D 405/04 (2006.01)  
C07D 417/10 (2006.01) 07D 413/04 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01) 07D 487/04 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01) 07D 211/84 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01) 07D 237/14 (2006.01)  
C07D 491/048 (2006.01) 07D 473/06 (2006.01)  
C07D 473/28 (2006.01) 07D 205/08 (2006.01)  
C07D 209/38 (2006.01) 07D 223/10 (2006.01)  
C07D 209/48 (2006.01) 07D 207/267 (2006.01)  
C07D 211/76 (2006.01) 07C 13/06 (2006.01)  
C07D 473/32 (2006.01) 61K 31/4035 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01) 61K 31/381 (2006.01)  
A61K 31/4412 (2006.01) 61K 31/4418 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) 61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01) 61K 31/501 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01) 61K 31/522 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) 61K 31/538 (2006.01)  
A61K 31/539 (2006.01) 61K 31/541 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01) A61P 11/00  
A61P 17/02 (2006.01)  
A61P 19/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО  
ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 03004	(72) Винахідник(и):	Бакмен Бред Оуен (US), Ніколас Джон Бімонд (US), Рамфал Джонні І. (US), Емаян Кумарасвами (US), Сайверт Скотт Д. (US)
(22) Дата подання заявки:	01.10.2013	(73) Власник(и):	ІНТЕРМЬОН, ІНК., 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.03.2020	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/709,075, 61/777,499, 61/872,157	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	DE 2143744 A1, 08.03.1973 DE 2112026 A1, 23.09.1971
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	02.10.2012, 12.03.2013, 30.08.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2015, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.03.2020, Бюл.№ 5		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/062910, 01.10.2013		

UA 120908 C2

**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
 GABRIELLA GENTILE ET AL., "Identification of 2-(4-pyridyl)thienopyridinones as GSK-3 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 16, doi:10.1016/J.BMCL.2011.06.050, ISSN 0960-894X (20110611), pages 4823-4827  
 WO 2005/123687 A1, 29.12.2005  
 EP 1544194 A1, 22.06.2005  
 WO 2010/088177 A1, 05.08.2010  
 US 2011/105509 A1, 05.05.2011  
 WO 2006/072037 A1, 06.07.2006  
 WO 2006/072039 A1, 06.07.2006  
 CLIVE D.L.J. ET AL., "Studies related to furopyridinone antibiotics. Synthesis of 2-epi-CJ-16,170", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL (20021216), vol. 58, no. 51, doi:10.1016/S0040-4020(02)01357-1, ISSN 0040-4020, pages 10243-10250  
 SELLSTEDT MAGNUS ET AL., "A three - component reaction forming naphthyridones - synthesis of lophocladine analogs", ORGANIC LETTERS, 13(19), 5278-5281 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7052 (2011),

**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
 doi:10.1021/OL202080X 10.1021/OL202080X  
 GABRIELLA GENTILE ET AL., "Identification of 2-(4-pyridyl)thienopyridinones as GSK-3 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 16, doi:10.1016/J.BMCL.2011.06.050, ISSN 0960-894X (20110611), pages 4823-4827  
 ONES RAYMOND C.F. ET AL., "New methodologies for the synthesis of 3-acylpyridone metabolites", SYNLETT, (4), 654-658 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214 (2010), doi:10.1055/S-0029-1219341 10.1055/S-0029-1219341  
 AO ZHANG ET AL., "Convenient Synthesis of 2,7-Naphthyridine Lophocladines A and B and their Analogues", JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY., US (20071010), vol. 9, no. 6, doi:10.1021/cc700135h, ISSN 1520-4766, pages 916-919

---

**(54) ПРОТИФІБРОЗНІ ПІРИДИНОНИ**

---

**(57) Реферат:**

Запропоновані піридинонові сполуки, спосіб отримання зазначених сполук і способи лікування фіброзних розладів.

## ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка просить пріоритет на підставі заявки на патент США № 61/709075, поданої 2 жовтня 2012 р., заявки на патент США № 61/777499, поданої 12 березня 2013 р., і заявки на патент США № 61/872157, поданої 30 серпня 2013 р., при цьому повний зміст усіх

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Область техніки

[0002] Запропоновані піридинонові сполуки, спосіб одержання таких сполук, фармацевтичні композиції і лікарські засоби, що містять такі сполуки, а також способи застосування таких

сполук для лікування, запобігання або діагностики захворювань, розладів або станів, пов'язаних з фіброзом.

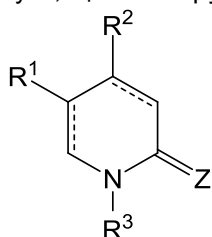
## Опис

[0003] Фіброз являє собою утворення надлишку фіброзної сполучної тканини в органі або тканині при репаративному або реактивному процесі. Приклади фіброзу включають, але не обмежуються, фіброзом легенів, фіброзом печінки, фіброзом шкіри і фіброзом нирок. Фіброз легенів, також називаний ідіопатичним фіброзом легенів (ІФЛ), інтерстиціальним дифузійним фіброзом легенів, запальним фіброзом легенів або фіброзуючим альвеолітом, являє собою розлад легенів і гетерогенну групу станів, які характеризуються аномальним утворенням фіброзної тканини між альвеолами, викликаним альвеолітом, включаючи клітинну інфільтрацію в перегородках альвеол з фіброзом, що утворюється в результаті. Наслідки ІФЛ є хронічними, прогресуючими і часто фатальними.

[0004] Продовжує існувати потреба в безпечних і ефективних лікарських засобах для лікування фіброзних станів, таких як ідіопатичний легеневиий фіброз.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0005] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R<sup>1</sup> обрано із групи, що складається з галогену, -CN, -C(O)R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, C<sub>3-10</sub> карбоциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> обрано із групи, що складається з галогену, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і -C(O)R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> обрано із групи, що складається з водню, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6-10</sub> арилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(5-10-членного гетероарилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3-10</sub> карбоциклілу) і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3-10-членного гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>9</sup>;

кожний R<sup>4</sup> незалежно обрано із групи, що складається з галогену, -CN, -OH, -C(O)R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, або незалежно два R<sup>4</sup>, приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний R<sup>5</sup> незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-8</sub> алкоксиалкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3-10-членного гетероциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного

одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарила)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

5  $R^7$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарила)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

або  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ ;

10 кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

15 кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з гідрокси, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ ;

20 кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-O-(CH_2)_n-C_{1-8}$  алкокси,  $-C(O)R^8$  і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

25 кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

30 кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

35  $R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

40 кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

Z обрано з кисню і сірки;

кожний n незалежно являє собою ціле число від 0 до 4; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку, за умови, що

45 якщо  $R^3$  являє собою H, то  $R^1$  обрано з  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , або 5-10-членного гетероарила, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ;

якщо  $R^2$  являє собою  $-NH-(2\text{-фтор-4-бром-феніл})$ , а  $R^1$  являє собою  $C(O)OH$ , то  $R^3$  не може являти собою  $-CH$  2-феніл;

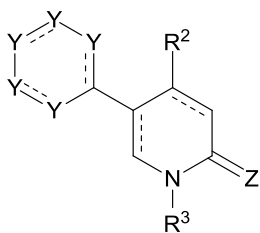
50 якщо  $R^2$  являє собою метокси,  $R^1$  являє собою 4-метоксифеніл, а Z являє собою O, то  $R^3$  не є  $-(CH_2)-2\text{-фтор-4-хлор-фенілом}$ ;

якщо  $R^3$  являє собою феніл;  $R^2$  являє собою  $OR^5$  або  $NR^6R^7$ ; то  $R^1$  не є триазолілом;

якщо  $R^3$  являє собою 4-метилфеніл,  $R^2$  являє собою морфолініл, а Z являє собою O; то  $R^1$  не є метилом; і

55 якщо  $R^3$  являє собою 4-метилфеніл,  $R^2$  являє собою  $-N(CH_3)_2$ , Z являє собою O; то  $R^1$  не є метилом.

[0006] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (II):



(II)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

$R^2$  обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу;

$R^3$  обрано із групи, що складається з водню,  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарилу})$ ,  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ;

Y обраний з N і  $CR^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $5-10\text{-членного гетероарилу}$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,

або незалежно два сусідні  $R^4$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране із групи, що складається з необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного  $5-6\text{-членного гетероарилу}$ , необов'язково заміщеного  $C_{3-7}$  карбоциклілу і необов'язково заміщеного  $3-7\text{-членного гетероциклілу}$ ;

кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з гідрокси, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілітію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

$R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний  $R^5$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ ;

кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$

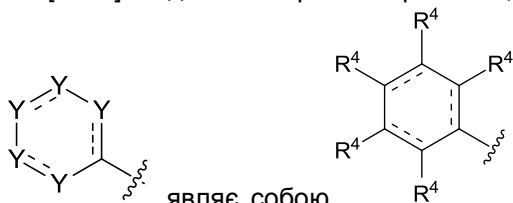
арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

Z обрано з кисню і сірки;

кожний n незалежно являє собою ціле число від 0 до 4; і

- 5 зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку.

[0007] У деяких варіантах реалізації даного винаходу якщо  $R^3$  являє собою водень, то



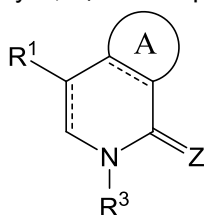
являє собою

, а два сусідні  $R^4$  разом з атомами вуглецю, до яких

вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране з необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероарилу або необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероциклілу.

10

[0008] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (III):



(III)

15

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

$R^1$  обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ ,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ;

20

$R^3$  обрано із групи, що складається з водню,  $-(CH_2)_n$  ( $C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n$  (5-10-членного гетероарилу),  $-(CH_2)_n$  ( $C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n$  (3-10-членного гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ;

25

кільце A обране із групи, що складається з фенілу, 5-6-членного гетероарилу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу і 3-7-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або незалежно два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

30

кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з гідрокси, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілітію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ ,  $-CN$  і  $-NO_2$ ;

35

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

40

$R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,

45

$C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

5 кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

10 кожний  $R^5$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ ;

15 кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

20 кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

$Z$  обрано з кисню і сірки;

25 кожний  $n$  незалежно являє собою ціле число від 0 до 4; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку, за умови, що

якщо  $R^3$  являє собою  $H$ , то  $R^1$  обрано з  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , або 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ;

30 якщо  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ ; то кільце  $A$  не може являти собою необов'язково заміщений феніл;

якщо кільце  $A$  обране із циклопентенілу, необов'язково заміщеного піролілу або необов'язково заміщеного дигідропіролідінілу,  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ ; то  $R^1$  не є галогеном, 3- метоксифенілом або 3,5-

35 диметоксифенілом;

якщо кільце  $A$  являє собою піридил,  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений феніл, а  $Z$  являє собою  $O$ ; то  $n$  в  $R^3$  становить нуль, і  $R^3$  не є галогензаміщеним фенілом;

якщо кільце  $A$  являє собою необов'язково заміщений піримідил,  $R^3$  являє собою феніл або бензил, а  $Z$  являє собою  $O$ ; то  $R^1$  не є метилом або бенилом;

40 якщо кільце  $A$  являє собою необов'язково заміщений фураніл,  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ ; то  $R^1$  не є фтором;

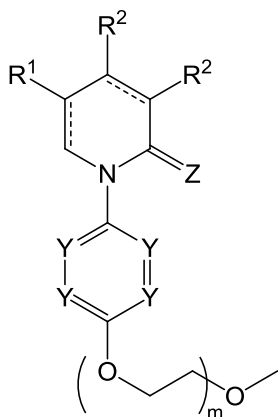
якщо кільце  $A$  являє собою необов'язково заміщений піроліл,  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ ; то  $R^1$  не є метилом;

якщо кільце  $A$  являє собою тетрагідрофураніл,  $R^3$  являє собою феніл, а  $Z$  являє собою  $O$ ; то

45  $R^1$  не є метилом або фенілом; і

якщо кільце  $A$  являє собою пірадиніл,  $R^3$  являє собою 4- $NO_2$ -феніл, а  $Z$  являє собою  $O$ ; то  $R^1$  не є метилом.

[0009] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (IV):



(IV)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

5  $R^1$  обрано із групи, що складається з водню,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ;

10 кожний  $R^2$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^6R^7$  і  $-C(O)R^8$ ,

15 або обидва  $R^2$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране із групи, що складається з фенілу, 5-6-членного гетероарила,  $C_{3-7}$  карбоциклілу і 3-7-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

20 кожний  $R^5$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-(CH_2)_n$ -(3-10-членного гетероциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ , і  $-(CH_2)_n$ -( $C_{6-10}$  арилу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

25  $R^6$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

30  $R^7$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

35 або  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ ;

кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

40 кожний  $Y$  незалежно являє собою  $N$  або  $CR^9$ ;

кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси і  $-NR^{14}R^{15}$ ,

45 або незалежно два сусідні  $R^9$  разом з атомами кільця, до яких вони приєднані, утворюють конденсований необов'язково заміщений 3-10-членний гетероцикліл або конденсований необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил;

кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з оксо, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу;



кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

$R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

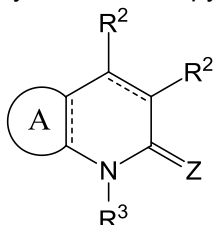
$Z$  обрано з кисню і сірки;

$n$  являє собою ціле число від 0 до 4;

$m$  являє собою ціле число від 1 до 4; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку.

[0010] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (V):



(V)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

$A$  являє собою  $C_{5-7}$  карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ ;

кожний  $R^2$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^6R^7$  і  $-C(O)R^8$ ,

або обидва  $R^2$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране із групи, що складається з фенілу, 5-6-членного гетероарилу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу і 3-7-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ ;

$R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарилу})$ ,  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або незалежно два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^5$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ ;

$R^6$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

$R^7$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,

необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

або  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ ;

кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілтію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ ;

кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

$R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

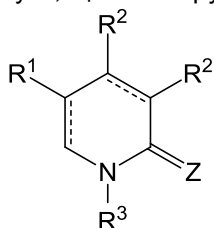
кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

Z обрано з кисню і сірки;

кожний n незалежно являє собою ціле число від 0 до 4; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку.

[0011] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (VIa):



(VIa)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

$R^1$  являє собою  $C_{4-7}$  карбоциклі, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ ;

кожний  $R^2$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^6R^7$  і  $-C(O)R^8$ ;

або обидва  $R^2$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране із групи, що складається з фенілу, 5-6-членного гетероарилу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу і 3-7-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ ;

$R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарилу})$ ,  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або незалежно два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^5$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ ;

$R^6$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

$R^7$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

або  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ ;

кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ ;

кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

$R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

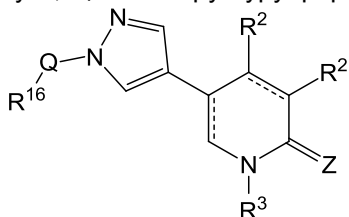
кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

$Z$  обрано з кисню і сірки;

кожний  $n$  незалежно являє собою ціле число від 0 до 4; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку.

[0012] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (VII):



5

(VII)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

кожний R<sup>2</sup> незалежно обрано із групи, що складається з водню, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, -CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і -C(O)R<sup>8</sup>,

10

або обидва R<sup>2</sup> разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране із групи, що складається з фенілу, 5-6-членного гетероарилу, C<sub>3-7</sub> карбоциклілу і 3-7-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> обрано із групи, що складається з -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6-10</sub> арилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(5-10-членного гетероарилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3-10</sub> карбоциклілу) і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3-10-членного гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>9</sup>;

15

кожний R<sup>4</sup> незалежно обрано із групи, що складається з галогену, -CN, -OH, -C(O)R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, або незалежно два R<sup>4</sup>, приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

20

кожний R<sup>5</sup> незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-8</sub> алкоксиалкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3-10-членного гетероциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>10</sup>;

25

R<sup>6</sup> обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>8</sup> і -C(O)OR<sup>5</sup>;

30

R<sup>7</sup> обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>8</sup> і -C(O)OR<sup>5</sup>;

35

або R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або більше R<sup>10</sup>;

40

кожний R<sup>8</sup> незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> і -OR<sup>5</sup>;

45

кожний R<sup>9</sup> незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілію, необов'язково заміщеного C<sub>2-8</sub> алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-10</sub> карбоциклілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> і -NO<sub>2</sub>;

50

кожний R<sup>10</sup> незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу і необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, або незалежно два R<sup>10</sup>, приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

$R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

$Q$  обрано з  $C(O)$  і  $S(O)$ ;

кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

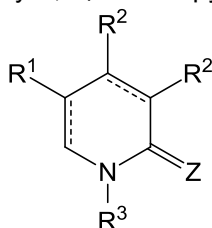
$Z$  обрано з кисню і сірки;

кожний  $n$  незалежно являє собою ціле число від 0 до 4;

$t$  становить 1 або 2; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку.

[0013] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (VIb):



(VIb)

$R^1$  обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ ,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ;

кожний  $R^2$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^6R^7$  і  $-C(O)R^8$ ;

або обидва  $R^2$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране із групи, що складається з фенілу, 5-6-членного гетероарилу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу і 3-7-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ ;

$R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_{1-4}-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_{1-4}-(5-10$  -членного гетероарилу),  $-(CH_2)_{1-4}-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_{1-4}-(3-10$  -членного гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , 5-10- членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або незалежно два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^5$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або

більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ ;

5  $R^6$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарила)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

10  $R^7$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарила)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

або  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ ;

15 кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

20 кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ ;

25 кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

30 кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

35 кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

40  $R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

$Z$  обрано з кисню і сірки;

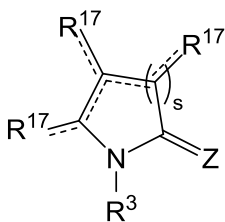
кожний  $n$  незалежно являє собою ціле число від 0 до 4; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку; за умови, що

50 якщо  $R^1$  обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарила, необов'язково заміщеного 6-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гексилу, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу; кожний з  $R^2$  являє собою водень або один з  $R^2$  являє собою водень, а, залишившись  $R^2$  являє собою метил; а  $Z$  являє собою  $O$ ; то  $R^3$  не є  $-CH_2$ -фенілом, заміненим одним або більше атомів галогену; і за умови, що

$R^1$  не є 4-метоксифенілом.

[0014] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (VIII):



(VIII)

$R^3$  обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ ,  $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарилу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ ,  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ ;

кожний R<sup>9</sup> незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілтію, необов'язково заміщеного C<sub>2-8</sub> алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-10</sub> карбоциклілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> і -NO<sub>2</sub>;

R<sup>14</sup> обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу і -C(O)R<sup>8</sup>;

R<sup>15</sup> обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу і -C(O)R<sup>8</sup>;

кожний R<sup>8</sup> незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> і -OR<sup>5</sup>;

кожний R<sup>12</sup> незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, і C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>;

кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний R<sup>5</sup> незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-8</sub> алкоксиалкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3-10-членного гетероциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>10</sup>;

кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний R<sup>11</sup> незалежно обрано із групи, що складається з галогену, -CN, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу і необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкокси;

кожний  $R^{17}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, оксо, галогену,  $-CN$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ ,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ .

або незалежно два сусідні R<sup>17</sup> разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсований феніл або 5-6-членний гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>4</sup>;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу,

необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , 5-10- членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або незалежно два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

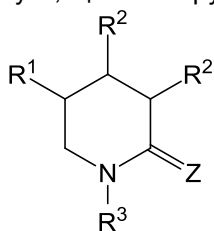
Z обрано з кисню і сірки;

кожний n незалежно являє собою ціле число від 0 до 4;

s становить 0, 1 або 3; і

зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, незалежно обрані із групи, що складається з одинарного зв'язку і подвійного зв'язку.

[0015] У деяких варіантах реалізації даного винаходу згідно з даною заявкою запропонована сполука, що має структуру формули (IX):



(IX)

$R^1$  обрано із групи, що складається з водню, галогену,  $-CN$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ ,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ;

кожний  $R^2$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^6R^7$  і  $-C(O)R^8$ ,

або обидва  $R^2$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране із групи, що складається з  $C_{3-7}$  карбоциклілу і 3-7-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ ;

$R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n-(5-10-членного$  гетероарилу),  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n-(3-10-членного$  гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ;

кожний  $R^4$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , 5-10- членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або незалежно два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^5$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10-членного$  гетероциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ ;

$R^6$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;

$R^7$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  і  $-C(O)OR^5$ ;



або  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ ;

кожний  $R^8$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілтію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ ;

кожний  $R^{10}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу і необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо;

кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

кожний  $R^{12}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{13}$  незалежно обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

$R^{14}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

$R^{15}$  обрано із групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу і  $-C(O)R^8$ ;

кожний  $R^{16}$  незалежно обрано із групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;

$Z$  обрано з кисню і сірки; і

кожний  $n$  незалежно являє собою ціле число від 0 до 4.

[0016] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до способів лікування фіброзного стану, що включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VIa), (VIb), (VII), (VIII) і (IX), сполуки, обраної з таблиці 1, їх фармацевтично прийнятної солі або утримуючій їхній фармацевтичний композиції суб'єктові, що має в цьому потребу. У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу зазначений спосіб додатково включає ідентифікацію суб'єкта, як такого що має зазначений фіброзний стан або, що має ризик зазначеного фібротичного стану. У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу фіброзний стан обрано із групи, що складається з фіброзу легенів, фіброзу шкіри, фіброзу підшлункової залози, фіброзу печінки і фіброзу нирок. У деяких варіантах реалізації даного винаходу фіброзний стан являє собою ідіопатичний фіброз легенів. У деяких варіантах реалізації даного винаходу суб'єкт, що одержує лікування таким способом, являє собою людину.

[0017] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до застосування терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VIa), (VIb), (VII), (VIII) і (IX), сполуки, обраної з таблиці 1, їх фармацевтично прийнятній солі або утримуючій фармацевтичний композиції для одержання лікарського засобу для лікування фіброзного стану. У деяких таких варіантах реалізації зазначене застосування додатково включає ідентифікацію суб'єкта, як такого що має зазначений фіброзний стан або зазначеного фіброзного стану, що має ризик. У деяких таких варіантах реалізації зазначений фіброзний стан обрано із групи, що складається з фіброзу легенів, фіброзу шкіри, фіброзу підшлункової залози, фіброзу печінки і фіброзу нирок. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений фіброзний стан являє собою ідіопатичний фіброз легенів. У деяких варіантах реалізації даного винаходу суб'єкт, що одержує таке лікування, являє собою людину.

[0018] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VIa),

(VIb), (VII), (VIII) і (IX), сполуки, обраної з таблиці 1, їх фармацевтично прийнятній солі або утримуючій фармацевтичній композиції для застосування для лікування фіброзного стану. У деяких таких варіантах реалізації зазначене застосування додатково включає ідентифікацію суб'єкта, як такого що має зазначений фіброзний стан або, що має ризик зазначеного

5 фіброзного стану. У деяких таких варіантах реалізації зазначений фіброзний стан обрано із групи, що складається з фіброзу легенів, фіброзу шкіри, фіброзу підшлункової залози, фіброзу печінки і фіброзу нирок. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений фіброзний стан являє собою ідіопатичний фіброз легенів. У деяких варіантах реалізації даного винаходу суб'єкт, що одержує таке лікування, являє собою людину.

# ДОКЛАДНИЙ ОПИС ПЕРЕВАЖНИХ ВАРІАНТІВ РЕАЛІЗАЦІЇ

## Визначення

[0019] Якщо не зазначене інше, усі технічні і наукові терміни, що використовуються в даному документі, мають ті ж значення, які зазвичай розуміє середній фахівець у даній області техніки. Усі патенти, заявки, опубліковані заявки і інші публікації, посилання на які наведені в даному

15 документі, повністю включені за допомогою посилання, якщо не зазначене інше. У випадку, якщо в даному документі зустрічається численна кількість визначень терміну, пріоритет мають визначення, наведені в даному розділі, якщо не зазначене інше. При використанні в даному описі і прикладній формулі винаходу невизначені і визначені форми термінів в однині включають терміни в множині, якщо з контексту явно не впливає інше. Якщо не зазначене

20 інше, використовують традиційні методи мас-спектроскопії, ЯМР, ВЕРХ, хімії білка, біохімії, методики із застосуванням рекомбінантної ДНК і методи фармакології. Застосування «або» і «і» означає «і/або», якщо не зазначене інше. Крім того, використання терміна «що включає», а також інших форм, таких як «включають», «включає» і «включений» не є обмежувачими. При використанні в даному описі, незалежно від того, чи використовуються вони в проміжній фразі

25 або в пункті формули винаходу, терміни «містять» («містить») і «що містить» слід інтерпретувати як такі, що мають відкрите значення. Це означає, що дані терміни слід інтерпретувати синонімічно із фразами «що має щонайменше» або «що включає щонайменше». При використанні в контексті способу термін «що включає» означає, що зазначений спосіб включає щонайменше перераховані стадії, але може включати і додаткові стадії. При використанні в контексті сполуки, композиції або пристрою термін «що містить» означає, що зазначені сполука, композиція або пристрої включають щонайменше перераховані ознаки або компоненти, але може також включати додаткові ознаки або компоненти.

[0020] Заголовки розділів, що використані в даному документі, наведені винятково для організаційних цілей, і їх не слід трактувати як обмежуючі описане.

35 [0021] У даному описі звичайні скорочення, застосовувані для органічних сполук, визначені в такий спосіб:

Ac	Ацетил
Ac <sub>2</sub> O	Оцтовий ангідрид
водн.	Водний
Bn	Бензил
Bz	Бензоїл
BOC або Boc	трет-Бутоксикарбоніл
Bu	н-Бутил
кат.	Каталітична кількість
Cbz	Карбобензилокси
CDI	1,1'-Карбонілдиімідазол
°C	Температура в градусах Цельсія
DBU	1,8-Диазабіцикло[5,4.0] ундец-7-ен
ДХЕ	1,2-Дихлоретан
ДХМ	Метиленхлорид
DIEA	Диізопропілетиламін
DMA	Диметилацетамід
ДМЕ	Диметоксиетан
ДМФА	N,N'-Диметилформамід
DMCO	Диметилсульфоксид
DRPA	Дифенілфосфорилазид
ЕН, %	Енантиомірний надлишок
Et	Етил
EtOAc або EA	Етилацетат
г	Грам(и)

год	Година(и)
HATU	2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат
HOBT	N-Гідроксибензотриазол
iPr	Ізопропіл
PXMC	Рідинна хроматографія-мас-спектрометрія
LDA	Диізопропіламід літію
LiHMDS	Біс(триметилсиліл)амід літію
хв	Хвилина(и)
mCPBA	мета-Хлорпероксибензойна кислота
MeOH	Метанол
MeCN	Ацетонітрил
мл	Мілілітр(и)
MTBE	Метил-трет-бутиловий ефір
NH <sub>4</sub> OAc	Ацетат амонію
PE	Петролейний ефір
PG	Захисна група
Pd/C	Палладій на активованому вугіллі
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероценпалладію(II) дихлорид
Ph	Феніл
ppt	Осад
PMBC	4-Метоксибензилхлорид
RCM	Метатезис із замиканням циклу
к. т.	Кімнатна температура
sBuLi	втор-Бутиллітій
HFX	Надкритична флюїдна хроматографія
TBAF	Тетрабутиламонію фторид
TEA	Триетиламін
TCDI	1,1'-Тіокарбонілдиімідазол
Трет, t	третинний
ТФО	Трифтороцтова кислота
АТФО	Ангідрид трифтороцтової кислоти
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
TMEDA	Тетраметилетилендіамін
TMSNCO	Триметилсилілізоціанат
мкл	Мікролітр(и)

[0022] Термін «сольват» відноситься до сполуки, утвореної шляхом взаємодії розчинника і сполуки, описаної в даному документі, або її солі. Підходящі сольвати являють собою фармацевтично прийнятні сольвати, включаючи гідрати.

- [0023] Термін «фармацевтично прийнятна сіль» відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості в сполуці і, які не є біологічно або іншим способом небажаними для використання в якості фармацевтичного засобу. У багатьох випадках сполуки, що розкриті в даному документі, здатні утворювати кислі і/або основні солі в силу наявності аміно і/або карбоксильних груп або подібних до них груп. Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними кислотами і органічними кислотами.
- 5 Неорганічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту і таке інше. Органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну
- 10 кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту, і таке інше. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними і органічними основами. Неорганічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, натрій, калій, літій, амоній, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній і
- 15 таке інше; Особливо переважними є амоній, калій, натрій, кальцій і магній. Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні і третинні аміни, заміщені аміни, включаючи існуючі в природі заміщені аміни, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли і т. п., зокрема, такі, як ізопропіламін, триметиламін, диетиламін, триетиламін,
- 20

трипропіламін і етаноламін. Багато таких солей відомо в даній області техніки, як описано в заявці WO 87/05297, Johnston et al., опублікованої 11 вересня 1987 р. (повністю включеної в даний опис за допомогою посилання).

5 [0024] У даному описі позначення «C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>» або «C<sub>a-b</sub>», де «a» і «b» являють собою цілі числа, належить до атомів вуглецю в зазначеній групі. Це означає, що група може містити від «a» до «b», включно, атомів вуглецю. Таким чином, наприклад, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільна» або «C<sub>1-4</sub> алкільна» група відноситься до всіх алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, які являють собою CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- і (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-.

10 [0025] Термін «галоген» або «гало» при використанні в даному описі означає будь-який з нерадіоактивних атомів 7-го стовпця Періодичної системи елементів, наприклад, фтор, хлор, бром або йод, причому переважними є фтор і хлор.

[0026] При використанні в даному описі «алкіл» відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить повністю насичену (тобто без подвійних або потрійних зв'язків) вуглеводневу групу. Алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (у випадках, коли числовий діапазон зустрічається в даному документі, такий числовий діапазон, як «від 1 до 20» відноситься до кожного цілого числа в заданому діапазоні; наприклад, «від 1 до 20 атомів вуглецю» означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю і т. д. до і включаючи 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює випадки терміну «алкіл», коли числовий діапазон не зазначений). Алкільна група також може являти собою алкіл із середнім розміром ланцюга, що містить від 1 до 9 атомів вуглецю. Алкільна група також може являти собою нижчий алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкільна група сполук може бути зазначена як «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл» або подібним чином. Винятково в якості прикладу, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл» означає, що в алкільному ланцюзі міститься від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкільний ланцюг обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу і т-бутилу. Типові алкільні групи включають, але ніяким чином не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутіл, третинний бутіл, пентил, гексил і т. п.

[0027] При використанні в даному описі «алкокси» відноситься до формули -OR де R являє собою алкіл, визначений вище, такий як «C<sub>1-9</sub> алкокси», включаючи, але не обмежуючись ними, метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси (ізопропокси), н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси і трет-бутокси і т. п.

[0028] При використанні в даному описі «алкілтио» відноситься до формули -SR, де R являє собою алкіл, визначений вище, такий як «C<sub>1-9</sub> алкілтио» і т. п., включаючи, але не обмежуючись ними, метилмеркапто, етилмеркапто, н-пропілмеркапто, 1-метилетилмеркапто (ізопропілмеркапто), н-бутилмеркапто, ізобутілмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто і т. п.

[0029] При використанні в даному описі «алкеніл» відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить одну або більше подвійних зв'язків. Алкенільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює випадки терміна «алкеніл», коли числовий діапазон не зазначений. Алкенільна група також може являти собою алкеніл із середнім розміром ланцюга, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю. Алкенільна група також може являти собою нижчий алкеніл, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкенільна група може бути зазначена як «C<sub>2-4</sub> алкеніл» або подібним чином. Винятково в якості прикладу, «C<sub>2-4</sub> алкеніл» означає, що в алкенільному ланцюзі міститься від двох до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкенільний ланцюг обрано із групи, що складається з етеніла, пропен-1-ілу, пропен-2-ілу, пропен-3-ілу, бутен-1-ілу, бутен-2-ілу, бутен-3-ілу, бутен-4-ілу, 1-метилпропен-1-ілу, 2-метилпропен-1-ілу, 1-етилетен-1-ілу, 2-метилпропен-3-ілу, бута-1,3-диенілу, бута-1,2-диенілу і бута-1,2-диен-4-ілу. Типові алкенільні групи включають, але не обмежуються ними, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл і т. п.

50 [0030] При використанні в даному описі «алкініл» відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить одну або більше потрійних зв'язків. Алкінільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, хоча даний опис також охоплює випадки терміна «алкініл», коли числовий діапазон не зазначений. Алкінільна група може також являти собою алкініл із середнім розміром ланцюга, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю. Алкінільна група може також являти собою нижчий алкініл, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкінільна група може бути також зазначена як «C<sub>2-4</sub> алкініл» або подібним чином. Винятково в якості прикладу, «C<sub>2-4</sub> алкініл» означає, що в алкінільному ланцюзі міститься від двох до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкінільний ланцюг обрано із групи, що складається з етинілу, пропін-1-ілу, пропін-2-ілу, бутин-1-ілу, бутин-3-ілу, бутин-4-ілу і 2-

бутинілу. Типові алкінільні групи включають, але ніяким чином не обмежуються ними, етиніл, пропиніл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і т. п.

[0031] При використанні в даному описі «гетероалкіл» відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить в основному ланцюзі один або більше гетероатомів, тобто елементів, відмінних від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, азот, кисень і сірку. Гетероалкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, хоча даний винахід також охоплює випадки терміна «гетероалкіл», коли числовий діапазон не зазначений. Гетероалкільна група може також являти собою гетероалкіл із середнім розміром ланцюга, що містить від 1 до 9 атомів вуглецю. Гетероалкільна група може також являти собою нижчий гетероалкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Гетероалкільна група може бути зазначена як «C<sub>1-4</sub> гетероалкіл» або подібним чином. Гетероалкільна група може містити один або більше гетероатомів. Винятково в якості прикладу, «C<sub>1-4</sub> гетероалкіл» означає, що в гетероалкільному ланцюзі міститься від одного до чотирьох атомів вуглецю і додатково один або більше гетероатомів в основному ланцюзі зазначеного ланцюга.

[0032] При використанні в даному описі «алкілен» означає повністю насичену дирадикальну хімічну групу з розгалуженим або прямим ланцюгом, що містить тільки атоми вуглецю і водню, яка приєднана до іншої молекули за допомогою двох точок приєднання (тобто алкандиїл). Алкіленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, хоча даний винахід також охоплює випадки терміна алкілен, коли числовий діапазон не зазначений. Алкіленова група може також являти собою алкілен із середнім розміром ланцюга, що містить від 1 до 9 атомів вуглецю. Алкіленова група може також являти собою нижчий алкілен, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкіленова група може бути зазначена як «C<sub>1-4</sub> алкілен» або подібним чином. Винятково в якості прикладу, «C<sub>1-4</sub> алкілен» означає, що в алкіленовому ланцюгу міститься від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкіленовий ланцюг обрано із групи, що складається з метилену, етилену, етан-1,1-диїлу, пропілену, пропан-1,1-диїлу, пропан-2,2-диїлу, 1-метилетилену, бутілену, бутан-1,1-диїлу, бутан-2,2-диїлу, 2-метилпропан-1,1-диїлу, 1-метилпропілену, 2-метилпропілену, 1,1-диметилетилену, 1,2-диметилетилену і 1-етилетилену.

[0033] При використанні в даному описі «алкенілен» означає хімічну дирадикальну групу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить тільки атоми вуглецю і водню і щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, який приєднано до іншої молекули за допомогою двох точок приєднання. Алкеніленова група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, хоча даний винахід також охоплює випадки терміна «алкенілен», коли числовий діапазон не зазначений. Алкеніленова група може також являти собою алкенілен із середнім розміром ланцюга, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю. Алкеніленова група може також являти собою нижчий алкенілен, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкеніленова група може бути зазначена як «C<sub>2-4</sub> алкенілен» або подібним чином. Винятково в якості прикладу, «C<sub>2-4</sub> алкенілен» означає, що в алкеніленовому ланцюзі міститься від двох до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкеніленовий ланцюг обрано із групи, що складається з етенілену, етен-1,1-диїлу, пропілену, пропен-1,1-диїлу, проп-2-ен-1,1-диїлу, 1-метил-етенілену, бут-1-енилену, бут-2-енилену, бут-1,3-диєнілену, бутен-1,1-диїлу, бут-1,3-диєн-1,1-диїлу, бут-2-ен-1,1-диїлу, бут-3-ен-1,1-диїлу, 1-метилпроп-2-ен-1,1-диїлу, 2-метилпроп-2-ен-1,1-диїлу, 1-етил-етенілену, 1,2-диметилетенілену, 1-метилпропілену, 2-метилпропілену, 3-метилпропілену, 2-метилпропен-1,1-диїлу і 2,2-диметилетен-1,1-диїлу.

[0034] Термін «ароматичний» відноситься до кільця або системи кілець, що містять сполучену пі-електронну систему і включає як карбоциклічні ароматичні (наприклад, феніл), так і гетероциклічні ароматичні групи (наприклад, піридин). Даний термін включає моноциклічні групи або поліциклічні групи з конденсованими кільцями (тобто кільця, які мають загальні сусідні пари атомів), за умови, що вся система кілець є ароматичною.

[0035] При використанні в даному описі «арил» відноситься до ароматичного кільця або системи кілець (тобто двом або більш конденсованим кільцям, у яких два сусідні атоми вуглецю є загальними), що містять тільки атоми вуглецю в основному ланцюзі кільця. Якщо арил являє собою систему кілець, кожне кільце в системі є ароматичним. Арильна група може містити від 6 до 18 атомів вуглецю, хоча даний винахід також охоплює випадки терміна «арила» коли числовий діапазон не зазначений. У деяких варіантах реалізації даного винаходу арильна група містить від 6 до 10 атомів вуглецю. Арильна група може бути зазначена як «C<sub>6-10</sub> арил», «C<sub>6</sub> або C<sub>10</sub> арил» або подібним чином. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються ними, феніл, нафтил, азуленіл і антраценіл.

[0036] При використанні в даному описі «арилокси» і «арилтію» відноситься до RO- і RS-, у яких R являє собою арил, визначений вище, такий як «C<sub>6-10</sub> арилокси» або «C<sub>6-10</sub> арилтію» і т. п., включаючи, але не обмежуючись ними, фенілокси.

[0037] «Аралкіл» або «арилалкіл» являє собою арильну групу, приєднану, в якості замісника, через алкіленову групу, таку як «C<sub>7-14</sub> аралкіл» і т. п., включаючи, але не обмежуючись ними, бензил, 2-фенілетил, 3-фенілпропіл і нафтилалкіл. У деяких випадках алкіленова група являє собою нижчу алкіленову групу (тобто C<sub>1-4</sub> алкіленову групу).

[0038] При використанні в даному описі «гетероарил» відноситься до ароматичного кільця або системи кілець (тобто двом або більш конденсованим кільцям, у яких два сусідні атоми вуглецю є загальними), які містять в основному ланцюзі кільця один або більше гетероатомів, тобто елементів, відмінних від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, азот, кисень і сірку. Якщо гетероарил являє собою систему кілець, кожне кільце в системі є ароматичним. Гетероарильна група може містити 5-18 членів у кільці (тобто зазначене число атомів, що становлять основний ланцюг кільця, включаючи атоми вуглецю і гетероатоми), хоча даний винахід також охоплює випадки терміна «гетероарил» коли числовий діапазон не зазначений. У деяких варіантах реалізації даного винаходу гетероарильна група містить від 5 до 10 членів у кільці або від 5 до 7 членів у кільці. Гетероарильна група може бути зазначена як «5-7-членний гетероарил», «5-10-членний гетероарил» або подібним чином. Приклади гетероарильного кільця включають, але не обмежуються ними, фурил, тієніл, фталазиніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, індоліл, ізоіндоліл і бензотієніл.

[0039] «Гетероаралкіл» або «гетероарилалкіл» являє собою гетероарильну групу, приєднану, в якості замісника, через алкіленову групу. Приклади включають, але не обмежуються ними, 2-тієнілметил, 3-тієнілметил, фурилметил, тієнілетил, піролілалкіл, піридилалкіл, ізоксазолілалкіл і імідазолілалкіл. У деяких випадках алкіленова група являє собою нижчу алкіленову групу (тобто C<sub>1-4</sub> алкіленову групу).

[0040] При використанні в даному описі «карбоцикліла» означає неароматичне циклічне кільце або систему кілець, що містить тільки атоми вуглецю в основному ланцюзі системи кілець. Якщо карбоцикліл являє собою систему кілець, два або більше кілець можуть бути об'єднані конденсованим чином, з містками або мати спіросполуку. Карбоцикліли можуть мати будь-яку ступінь насичення, за умови, що щонайменше одне кільце в системі кілець не є ароматичним. Таким чином, карбоцикліли включають циклоалкіли, циклоалкеніли і циклоалкініли. Карбоциклільна група може містити від 3 до 20 атомів вуглецю, хоча даний винахід також охоплює випадки терміна «карбоцикліл», коли числовий діапазон не зазначений. Карбоциклільна група може також являти собою карбоцикліл із середнім розміром ланцюга, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю. Карбоциклільна група може також являти собою карбоцикліл, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю. Карбоциклільна група може бути зазначена як «C<sub>3-6</sub> карбоцикліл» або подібним чином. Приклади карбоциклільного кільця включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, 2,3-дигідроінден, біцикло[2,2,2]октаніл, адамантил і спиро[4,4]нонаніл.

[0041] «(Карбоцикліл)алкіл» являє собою карбоциклільну групу, приєднану, в якості замісника, через алкіленову групу, таку як «C<sub>4-10</sub> (карбоцикліл)алкіл» і т.п., включаючи, але не обмежуючись ними, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопропілетил, циклопропілбутил, циклобутилметил, циклопропілізопропіл, циклопентилметил, циклопентилетил, циклогексилметил, циклогексилетил, циклогептилметил, і т. п. У деяких випадках алкіленова група являє собою нижчу алкіленову групу.

[0042] При використанні в даному описі «циклоалкіл» означає повністю насичене карбоциклільне кільце або систему кілець. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

[0043] При використанні в даному описі «циклоалкеніл» означає карбоциклільне кільце або систему кілець, що містять щонайменше один подвійний зв'язок, де жодне кільце в системі кілець не є ароматичним. Прикладом є циклогексеніл.

[0044] При використанні в даному описі «гетероцикліл» означає неароматичне циклічне кільце або систему кілець, що містить щонайменше один гетероатом в основному ланцюзі кільця. Гетероцикліли можуть бути об'єднані конденсованим чином, з містками або мати спіросполуку. Гетероцикліли можуть мати будь-яку ступінь насичення за умови, що щонайменше одне кільце в системі кілець не є ароматичним. Гетероатом(и) може (можуть) бути присутнім або в неароматичному, або в ароматичному кільці в кільцевій системі. Гетероциклільна група може містити від 3 до 20 членів у кільці (тобто зазначене число атомів, що становить основний ланцюг кільця, включаючи атоми вуглецю і гетероатоми), хоча даний винахід також охоплює випадки терміна «гетероцикліл», коли числовий діапазон не зазначений. Гетероциклільна група може також являти собою гетероцикліл із середнім розміром ланцюга,

що містить від 3 до 10 членів у кільці. Гетероциклічна група також може являти собою гетероциклі, що містить від 3 до 6 членів у кільці. Гетероциклічна група може бути зазначена як «3-6-членний гетероциклі» або подібним чином. У переважних шестичленних моноциклічних гетероциклілах гетероатом(и) обрано(і) з одного-трьох з O, N або S, і в переважних п'ятичленних моноциклічних гетероциклілах гетероатом(и) обрано(і) з одного або двох гетероатомів, обраних з O, N або S. Приклади гетероциклічних кілець включають, але не обмежуються ними, азепініл, акридиніл, карбазоліл, цинолініл, диоксоланіл, імідазолініл, імідазолідиніл, морфолініл, оксираніл, оксапаніл, тіепаніл, піперидиніл, піперазиніл, диоксопіперазиніл, піролідиніл, піролідоніл, піролідіоніл, 4-піперидоніл, піразолініл, піразолідиніл, 1,3-диоксиніл, 1,3-діоксаніл, 1,4-диоксиніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіаніл, 1, 4-оксатініл, 1, 4-оксатіаніл, 2H-1,2-оксазиніл, триоксаніл, гексагідро-1,3,5-триазиніл, 1,3-диоксоліл, 1,3-диоксоланіл, 1,3-дитіоліл, 1,3-дитіоланіл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолініл, тіазолідиніл, 1,3-оксатіоланіл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідро-1,4-тіазиніл, тіаморфолініл, дигідробензофураніл, бензімідазолідиніл і тетрагідрохінолін.

[0045] «(Гетероциклілу)алкіл» являє собою гетероциклічну групу, приєднану, в якості замісника, через алкіленову групу. Приклади включають, але не обмежуються ними, імідазолінілметил і індолінілметил.

[0046] При використанні в даному описі «ацил» відноситься до  $-C(=O)R$ , де R являє собою водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-7}$  карбоциклі,  $C_{6-10}$  арил, 5-10- членний гетероарил і 5-10-членний гетероциклі, визначені в даному документі. Необмежуючі приклади включають форміл, ацетил, пропаноїл, бензоїл і акрил.

[0047] Група «О-карбокси» відноситься до групи « $-OC(=O)R$ », у якій R обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0048] Група «С-карбокси» відноситься до групи « $-C(=O)OR$ », у якій R обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі. Необмежуючий приклад включає карбоксил ( тобто  $-C(=O)OH$ ).

[0049] Група «ціано» відноситься до групи « $-CN$ ».

[0050] Група «ціанато» відноситься до групи « $-OCN$ ».

[0051] Група «ізоціанато» відноситься до групи « $-NCO$ ».

[0052] Група «тіоціанато» відноситься до групи « $-SCN$ ».

[0053] Група «ізотіоціанато» відноситься до групи « $-NCS$ ».

[0054] Група «сульфініл» відноситься до групи « $-S(=O)R$ », у якій R обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0055] Група «сульфоніл» відноситься до групи « $-SO_2R$ », у якій R обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0056] Група «S-сульфонамідо» відноситься до групи « $-SO_2NR_A R_B$ », у якій кожний з  $R_A$  і  $R_B$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0057] Група «N-сульфонамідо» відноситься до групи « $-N(R_A)SO_2R_B$ », у якій кожний з  $R_A$  і  $R_B$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0058] Група «О-карбаміл» відноситься до групи « $-OC(=O)NR_A R_B$ », у якій кожний з  $R_A$  і  $R_B$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0059] Група «N-карбаміл» відноситься до групи « $-N(R_A)OC(=O)R_B$ », у якій кожний з  $R_A$  і  $R_B$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0060] Група «О-тіокарбаміл» відноситься до групи « $-OC(=S)NR_A R_B$ », у якій кожний з  $R_A$  і  $R_B$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

[0061] Група «N-тіокарбаміл» відноситься до групи «-N(R<sub>A</sub>)OC(=S)R<sub>B</sub>», у якій кожний з R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> незалежно обраний з водню, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> карбоциклілу, C<sub>6-10</sub> арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

5 [0062] Група «C-амідо» відноситься до групи «-C(=O)NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>», у якій кожний з R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> незалежно обраний з водню, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> карбоциклілу, C<sub>6-10</sub> арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

10 [0063] Група «N-амідо» відноситься до групи «-N(R<sub>A</sub>)C(=O)R<sub>B</sub>», у якій кожний з R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> незалежно обраний з водню, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> карбоциклілу, C<sub>6-10</sub> арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі.

15 [0064] Група «аміно» відноситься до групи «-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>», у якій кожний з R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> незалежно обраний з водню, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> карбоциклілу, C<sub>6-10</sub> арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі. Необмежуючий приклад включає вільний аміно (тобто -NH<sub>2</sub>).

[0065] «Аміноалкільна» група відноситься до аміногрупи, приєднаної через алкіленову групу.

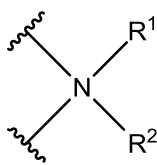
[0066] «Алкоксиалкільна» група відноситься до алкоксигрупи, приєднаної через алкіленову групу, таку як «C<sub>2-8</sub> алкоксиалкіл» і т.п.

20 [0067] При використанні в даному описі заміщена група отримана з незаміщеної вихідної групи, у якій відбувається обмін одного або більше атомів водню на інший атом або групу. Якщо не зазначене інше, якщо група вважається «заміщеною», це означає, що зазначена група заміщена одним або більше замісниками, незалежно обраними з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> алкенілу, C<sub>1-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> гетероалкілу, C<sub>3-7</sub> карбоциклілу (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), C<sub>3-7</sub>-карбоцикліл-  
25 C<sub>1-6</sub>-алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклілу (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклілу-C<sub>1-6</sub>-алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), арила (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), арила(C<sub>1-6</sub>)алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), 5-10-членного гетероарила (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), 5-10-членного гетероарила(C<sub>1-6</sub>)алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкілом і C<sub>1-6</sub> галогеналкокси), галогену, ціано, гідрокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу (наприклад, ефір), арилокси, сульфгідрилу (меркапто), галоген(C<sub>1-6</sub>)алкілу (наприклад, -CF<sub>3</sub>), галоген(C<sub>1-6</sub>)алкокси (наприклад, -OCF<sub>3</sub>), C<sub>1-6</sub> алкілтіо, арилатіо, аміно, аміно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, нітро, O-карбамілу, N-карбамілу, O-ліокарбамілу, N-ліокарбамілу, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, C-карбоксі, O-карбоксі, ацила, ціанато, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, сульфінілу, сульфонілу і оксо (=O). У тих випадках, коли група описана як «необов'язково заміщена», зазначена група може бути заміщена зазначеними вище замісниками.

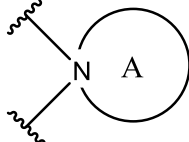
45 [0068] Слід розуміти, що визначені способи найменування радикалів можуть включати або монорадикал, або дирадикал, залежно від контексту. Наприклад, у випадку коли замісник вимагає наявності двох точок приєднання до іншої частини молекули, слід розуміти, що зазначений замісник являє собою дирадикал. Наприклад, замісник, визначений як алкіл, який вимагає наявності двох точок приєднання, містить у собі дирадикали, такі як -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- і т. п. Згідно з іншими способами найменування радикалів чітко зазначено, що радикал являє собою дирадикал, такий як «алкілен» або «алкенілен».

50 [0069] Якщо зазначено, що дві групи R утворюють кільце (наприклад, карбоциклільне, гетероциклільне, арильне або гетероарильне кільце) «разом з атомом, до якого вони приєднані», це означає, що зазначена об'єднана ланка, складена із зазначеного атома і зазначених двох груп R, являє собою зазначене кільце. В інших випадках кільце не обмежене визначенням кожної групи R, узятій окремо. Наприклад, якщо є присутнім наступна підструктура:



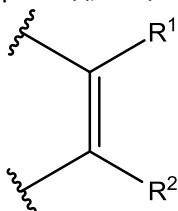


і  $R^1$  і  $R^2$  визначені як обрані із групи, що складається з водню і алкілу, або  $R^1$  і  $R^2$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, це означає, що  $R^1$  і  $R^2$  можуть бути обрані з водню або алкілу, або, в якості альтернативи, зазначена підструктура має структуру:

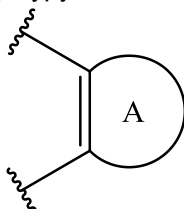


де кільце A являє собою гетероарильне кільце, що містить зображений атом азоту.

[0070] Аналогічним чином, якщо зазначено, що дві «сусідні» групи R утворюють кільце «разом з атомом, до якого вони приєднані», це означає, що зазначена об'єднана ланка, складена з атомів, зв'язків між ними і зазначених двох груп R, являє собою зазначене кільце. Наприклад, якщо є присутньою наступна підструктура:

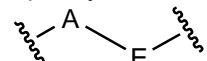


і  $R^1$  і  $R^2$  визначені як обрані із групи, що складається з водню і алкілу, або  $R^1$  і  $R^2$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють арил або карбоциклі, це означає, що  $R^1$  і  $R^2$  можуть бути обрані з водню або алкілу, або, в якості альтернативи, зазначена підструктура має структуру:



де A являє собою арильне кільце або карбоциклі, що містить представлений подвійний зв'язок.

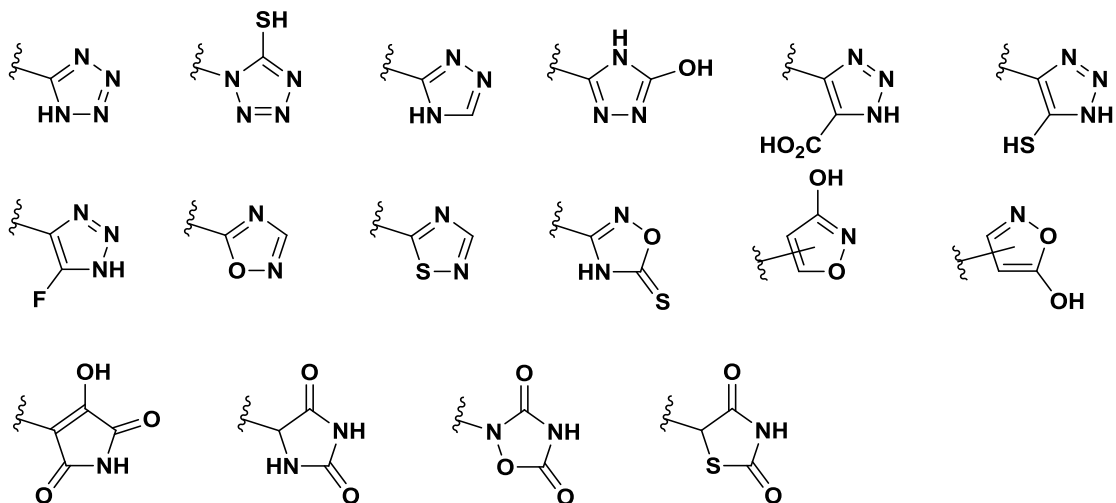
[0071] У всіх випадках, коли замісник зображений як дирадикал (тобто має дві точки приєднання до іншої молекули), слід розуміти, що зазначений замісник може бути приєднаний у будь-якому напрямку, якщо не зазначено інше. Таким чином, наприклад, замісник, зображений

як  $-AE-$  або  включає замісник, орієнтований таким чином, що зазначений A приєднаний до крайньої лівої точки приєднання в молекулі, а також випадок, у якому A приєднаний до крайньої правої точки приєднання в молекулі.

[0072] При використанні в даному описі «ізостери» хімічної групи являють собою інші хімічні групи, які характеризуються тими ж або аналогічними властивостями. Наприклад, тетразол являє собою ізостер карбонової кислоти, оскільки він імітує властивості карбонової кислоти, навіть якщо обоє ізостера мають різні молекулярні формули. Тетразол являє собою одну з багато чисельних замінів для карбонової кислоти. Інші передбачувані ізостери карбонових кислот включають  $-SO_3H$ ,  $-SO_2HNR$ ,  $-PO_2(R)_2$ ,  $-PO_3(R)_2$ ,  $-CONHNHSO_2R$ ,  $-CONHSO_2R$  і  $-CONRCN$ , де R обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  карбоциклілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероциклілу, визначених у даному документі. Крім того, ізостери карбонових кислот можуть включати 5-7 членні карбоцикли або гетероцикли, що містять будь-яку комбінацію  $CH_2$ , O, S або N у будь-якому хімічно стабільному ступені окиснення, де будь-які атоми зазначеної кільцевої структури необов'язково заміщені в одному або більше положень. Наступні структури являють собою необмежуючі приклади

передбачуваних карбоциклічних і гетероциклічних ізостерів. Атоми зазначеної кільцевої структури можуть необов'язково містити в якості замісника в одному або більше положень R, визначений вище.

5



10

[0073] Також передбачається, що якщо до ізостерів карбонових кислот додані хімічні замісники, отримана сполука зберігає властивості ізостера карбонової кислоти. Передбачається, що якщо ізостер карбонової кислоти необов'язково заміщено одним або більше фрагментів, обраних з R, визначених вище, заміщення і положення заміщення обране таким чином, що воно не усуває властивості сполуки як ізостера карбонової кислоти. Аналогічним чином передбачається, що приміщення одного або більше замісників R у карбоциклічний або гетероциклічний ізостер карбонової кислоти не є заміщенням одного або

15

більш атома(ів), яке зберігає або є невід'ємною частиною відносно властивостей сполуки як ізостера карбонової кислоти, якби такий(і) замісник(и) порушував(ли) властивості сполуки як ізостера кислоти.

20

[0074] Інші ізостери карбонових кислот, що конкретно не наведені в якості прикладу в даному описі, також передбачаються даним винаходом. [0075] Термін «суб'єкт» при використанні в даному описі означає людину або відмінний від людини ссавець, наприклад собаку, кішку, мишу, пацюка, корову, вівцю, свиню, козу, відмінного від людини примата або птаха, наприклад курку, а також будь-яке інше хребетне або безхребетне.

25

[0076] Термін «ссавець» використовується в його звичайному біологічному змісті. Таким чином, він конкретно включає, але не обмежується ними, приматів, включаючи мавп (simians) (шимпанзе, вищих мавп (apes), нижчих мавп (monkeys)) і людей, велику рогату худобу, коней, овець, кіз, свиней, кроликів, собак, кішок, гризунів, пацюків, мишей, морських свинок і т. п.

30

[0077] Термін «фармацевтично прийнятний носій» або «фармацевтично прийнятна допоміжна речовина» включає будь-які і усі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові агенти, ізотонічні і затримуючі усмоктування агенти і т. п. Застосування таких середовищ і агентів для фармацевтично активних речовин добре відомо в даній області техніки. За винятком випадків, коли будь-яке звичайне середовище або агент несумісний з активним інгредієнтом, передбачається її використання в терапевтичних композиціях. Крім того, у даний винахід можуть бути включені різні ад'юванти, такі як зазвичай використовуються в даній області техніки. Міркування для включення різних компонентів у фармацевтичні композиції описані, наприклад, у джерелах Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

35

[0078] Терапевтичний ефект має на увазі ослаблення, у якійсь мірі, одного або більше симптомів захворювання або стану і включає лікування захворювання або стану. «Лікування» означає, що симптоми захворювання або стани усунуті; однак деякі довгострокові або постійні ефекти можуть існувати навіть після одержання лікування (такі як, значне ушкодження тканини).

40

[0079] Терміни «лікувати», «лікування» або «лікуючий» при використанні в даному описі, відноситься до введення сполуки або фармацевтичної композиції суб'єктові в профілактичних і/або терапевтичних цілях. Термін «профілактичне лікування» відноситься до лікування суб'єкта, у якого ще не проявляються симптоми захворювання або стану, але який підданий конкретному захворюванню або стану або має інший ризик конкретного захворювання або стану, при якому

45

лікування зменшує ймовірність того, що в пацієнта буде розвиватися зазначене захворювання або стан. Термін «терапевтичне лікування» відноситься до проведення лікування в суб'єкта, який вже страждає захворюванням або станом.

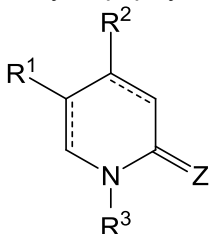
[0080] У тих випадках, коли сполуки, що розкриті в даному документі, мають щонайменше один хіральний центр, вони можуть існувати у вигляді окремих енантіомерів і діастереомерів або у вигляді сумішей таких ізомерів, включаючи рацемати. Поділ індивідуальних ізомерів або селективний синтез індивідуальних ізомерів здійснюють шляхом застосування різних методів, які добре відомі фахівцям у даній області техніки. Якщо не зазначено інше, усі такі ізомери і їх суміші включені в об'єм у сполук, розкритих у даному документі. Крім того, сполуки, розкриті в даному документі, можуть існувати в одній або більше кристалічних або аморфних форм. Якщо не зазначено інше, усі такі форми включені в об'єм зі сполук, розкритих у даному документі, включаючи будь-які поліморфні форми. Крім того, деякі зі сполук, розкриті в даному документі, можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками. Якщо не зазначено інше, такі сольвати включені в об'єм сполук, розкритих у даному документі.

[0081] Фахівцям в даній області буде зрозуміло, що деякі структури, описані в даному документі, можуть являти собою резонансні форми або таутомери сполук, які можуть бути справедливо представлені іншими хімічними структурами, навіть якщо з погляду кінетики фахівцям зрозуміло, що такі структури можуть являти собою тільки дуже невелику частину зразка такої(их) сполуки(к). Такі сполуки розглядаються в рамках зображених структур, хоча такі резонансні форми або таутомери не представлені в даному документі.

[0082] В описаних сполуках можуть бути присутнім ізографи. кожний хімічний елемент, представлений у структурі сполуки може включати будь-який ізограф зазначеного елемента. Наприклад, у структурі сполуки атом водню може бути розкритий явно, або слід розуміти, що він присутній у сполуці. У будь-якому положенні сполуки, у якій може бути присутнім атом водню, зазначений атом водню може являти собою будь-який ізограф водню, включаючи, але не обмежуючись ними, водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерію). Таким чином, у даному документі посилання на сполуку охоплює всі можливі ізографні форми, якщо з контексту явно не випливає інше.

Сполуки  
Формула I

[0083] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (I), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(I)

[0084] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, розкритих у даному документі відносно сполук формули (I),  $R^2$  обрано із групи, що складається з галогену,  $-OR^5$ ,  $-NR^6R^7$  і  $-C(O)R^8$ ;  $R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_n$ -( $C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n$ -(5-10-членного гетероарилу),  $-(CH_2)_n$ -( $C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n$ -(3-10-членного гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ; кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілтію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ ; і кожний  $R^{11}$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси.

[0085] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .

[0086] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою піразоліл або 1-метилпіразоліл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою піридазиніл, необов'язково заміщений

одним або більше  $R^4$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою піримідиніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .

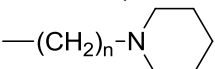
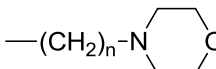
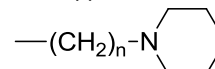
[0087] У будь-яких варіантах формули (I), описаних у даному документі, кожний  $R^4$  незалежно обраний з галогену або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  являє собою галоген. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  являє собою заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  являє собою незаміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  являє собою фтор. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  являє собою метил.

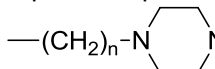
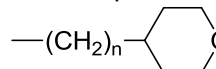
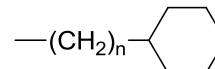
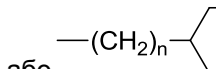
[0088] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою галоген. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  обраний із бромі або хлору.

[0089] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою  $-CN$ .

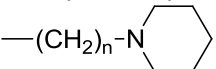
[0090] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою  $-OR^5$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n$ - (3-10-членного гетероциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою водень. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою метил. У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою галогензаміщений етил. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою незаміщений феніл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою  $C_{7-14}$  аралкіл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою бензил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою не заміщений бензил. У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{2-8}$  алкоксиалкіл. У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  обраний з  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OC_3H_7$  або  $-(CH_2)_2O(CH_2)OCH_3$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою  $-(CH_2)_n$ - (5- або 6-членний гетероцикліл), необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^5$  являє

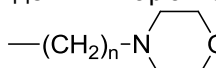
собою  $-(CH_2)_n$ -, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ . У деяких таких

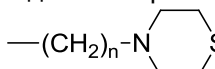
варіантах реалізації  $R^5$  обраний з  $-(CH_2)_n$ -,  $-(CH_2)_n$ -,  $-(CH_2)_n$ -,

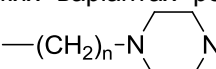
$-(CH_2)_n$ -,  $-(CH_2)_n$ -,  $-(CH_2)_n$ - або  $-(CH_2)_n$ -, кожен з яких

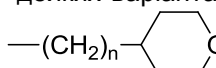
необов'язково заміщено одним або більше  $R^{10}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу

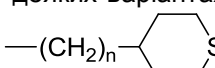
$R^5$  може являти собою необов'язково заміщений  $-(CH_2)_n$ -. У деяких варіантах

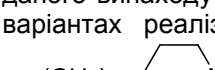
реалізації даного винаходу  $R^5$  може являти собою необов'язково заміщений  $-(CH_2)_n$ -. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  може являти собою необов'язково заміщений

$-(CH_2)_n$ -. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  може являти собою

необов'язково заміщений  $-(CH_2)_n$ -. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$

може являти собою необов'язково заміщений  $-(CH_2)_n$ -. У деяких варіантах реалізації

даного винаходу  $R^5$  може являти собою необов'язково заміщений  $-(CH_2)_n$ -. У деяких

варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  може являти собою необов'язково заміщений  $-(CH_2)_n$ -. У деяких варіантах реалізації даного винаходу, наведених у даному абзаці,

п становить 0. У деяких варіантах реалізації даного винаходу, наведених у даному абзаці, п становить 1. У деяких варіантах реалізації даного винаходу, наведених у даному абзаці,  $R^5$  містить один або більше замісників, обраних з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілу,  $-O(CH_2)_2OCH_3$ , галогену або  $-C(O)NH_2$ .

5 [0091] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою  $-NR^6R^7$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^6$  і  $R^7$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , (5-10-членного гетероарилу)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-C(O)R^8$  або  $-C(O)OR^5$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^6$  являє собою водень. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^6$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою водень. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою незаміщений феніл.

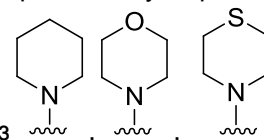
20 [0092] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою  $C_{7-14}$  аралкіл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою бензил або  $-(CH_2)_2Ph$ , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^{11}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^7$  містить один або більше замісників, обраних з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілу,  $-O(CH_2)_2OCH_3$ , галогену або  $-CN$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою незаміщений бензил. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою незаміщений  $-(CH_2)_2Ph$ .

25 [0093] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою (6-членний гетероарил)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою  $-CH_2$ -піридил,  $-CH_2$ -піримідиніл або  $-CH_2$ -піразиніл, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою незаміщений  $-CH_2$ -піридил. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою незаміщений  $-CH_2$ -піразиніл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою незаміщений  $-CH_2$ -піримідиніл.

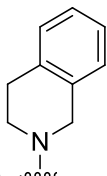
30 [0094] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою  $-C(O)R^8$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  обрано з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{6-10}$  арилу або  $-NR^{12}R^{13}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, пентилу або фенілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  являє собою метил. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  являє собою феніл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^{12}$  і  $R^{13}$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу або бензилу.

40 [0095] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^7$  являє собою  $-C(O)OR^5$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з метилу, етилу, ізопропілу або бутилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з фенілу або бензилу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^{11}$ .

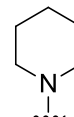
45 [0096] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{10}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений гетероцикліл, утворений



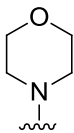
$R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, обраний з



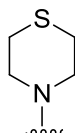
або , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^{10}$ . У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу зазначений гетероцикліл, утворений  $R^6$  і  $R^7$  спільно з



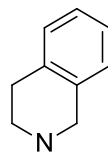
атомом азоту, до якого вони приєднані, може являти собою необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу зазначений гетероциклі, утворений  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, може являти собою необов'язково заміщений



5 утворений  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, може являти собою



необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу зазначений гетероциклі, утворений  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані,



10 може являти собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{10}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу два  $R^{10}$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу зазначений гетероциклі, утворений  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, не заміщений.

15 [0097] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою  $-SR^5$ . У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою необов'язково заміщений феніл.

20 [0098] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою  $-C(O)R^8$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  обрано з  $-NR^{12}R^{13}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^{12}$  і  $R^{13}$  незалежно обраний з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^{12}$  і  $R^{13}$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу, фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або бензила необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначені феніл або бензил не заміщені.

25 [0099] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою  $-C(O)OR^5$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою водень або  $C_{1-6}$  алкіл.

30 [0100] У будь-яких варіантах формули (I), описаних у даному документі, кожний  $R^{11}$  незалежно обраний з  $-CN$ , галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси,  $O-(CH_2)_n-C_{2-8}$  алкокси або  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^{11}$  обраний з  $-CN$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$ ,  $-CF_3$  або  $-OCF_3$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{11}$  являє собою  $-F$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{11}$  являє собою  $-OCF_3$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^{11}$  являє собою  $-OC_2H_5$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^{11}$  являє собою метил. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^{11}$  являє собою  $-O-(CH_2)_2-OCH_3$ . У деяких

35 інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^{11}$  являє собою  $-C(O)NH_2$ .  
[0101] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, розкритих у даному документі відносно сполук формули (I),  $R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарила})$ ,  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного

40 винаходу  $n$  становить 0.  
[0102] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арил), необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_n$ -феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $n$  становить 0. У деяких інших варіантах реалізації даного

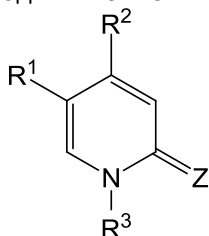
винаходу  $R^3$  являє собою незаміщений  $-(CH_2)_n$ -феніл. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою незаміщений феніл.

[0103] У будь-яких варіантах формули (I), описаних у даному документі,  $R^9$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу або  $-OR^5$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний із фтору, хлору. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний з метилу, етилу або трифторметилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою  $-OR^5$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу або галогензаміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний із трифторметилу або етилу. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{2-8}$  алкоксиалкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою  $NR^{14}R^{15}$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^9$  являє собою  $-NH-C(O)R^8$ . У деяких інших таких варіантах реалізації  $R^9$  обраний з  $-NH-C(O)-C_{1-6}$  алкілу або  $-NH-C(O)-NH_2$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою гідрокси.

[0104] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, описаних у даному документі відносно сполук формули (I),  $R^3$  не заміщений. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою водень.

[0105] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Z являє собою кисень.

[0106] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки. У деяких таких варіантах реалізації



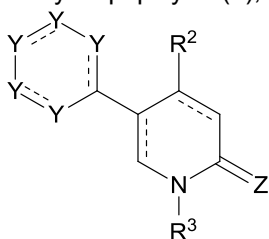
сполуки формули (I) також представлені

[0107] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (I) обрана із групи, що складається зі Сполук 85-162, 401-414, 523-545, 550, 551 і 664, представлених у таблиці 1. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (I) обрана із групи, що складається зі Сполук 85-162, 401-414, 523-538, 540, 541, 543, 545, 664 і 696-707, представлених у таблиці 1.

[0108] У деяких альтернативних варіантах реалізації даного винаходу запропоновані сполуки формули (I), для яких значення змінних такі ж, як визначено вище, з тим виключенням, що  $R^2$  обраний з 5-10-членного гетероарила або 3-10-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ . Один з необмежуваних прикладів зазначених альтернативних варіантів реалізації даного винаходу являє собою випадок, коли сполука формули (I) являє собою Сполуку 708, представлену в таблиці 1.

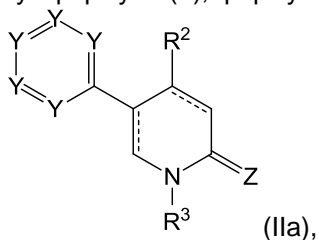
Формула II

[0109] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (II), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(II)

[0110] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі відносно сполук формули (II), формула (II) також представлена формулою (IIa):



(IIa),

де  $R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарилу})$ ,  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ ; і

кожний  $R^9$  незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілтію, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-10}$  карбоциклілу, необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-SO_2R^{16}$  і  $-NO_2$ .

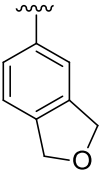
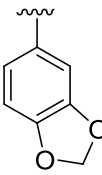
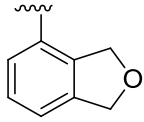
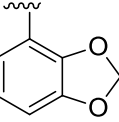
[0111] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  обраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  обраний з метилу, етилу, ізопропілу або трифторметилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою метил.

[0112] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, розкритих у даному документі відносно сполук формули (II),  $R^3$  являє собою водень. У деяких таких варіантах реалізації сполука формули (II) обрана із групи, що складається зі сполук 562-565, 567, 662 і 663, представлених у таблиці 1.

[0113] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, розкритих у даному документі відносно сполук формули (II),  $R^3$  обрано із групи, що складається з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу),  $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарилу})$ ,  $-(CH_2)_n-(C_{3-10}$  карбоциклілу) і  $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $n$  становить 0.

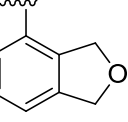
[0114] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  обраний з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_n$ -феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою незаміщений феніл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою незаміщений  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арил).

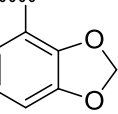
[0115] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  обрано з  $-(CH_2)_n-(9\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації

даного винаходу  $R^3$  обраний з , , , або , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ . У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  являє

собою необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  являє собою

необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  являє собою

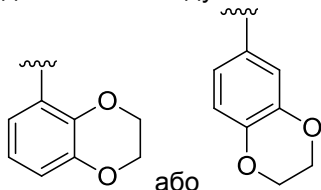
необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  являє собою

необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  не заміщений.

[0116] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  обраний з  $-(CH_2)_n-(10\text{-членного гетероциклілу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації



даного винаходу п становить 0. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  обраний з



або , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  не заміщений.

[0117] У будь-яких варіантах формули (II), описаних у даному документі, кожен  $R^9$  незалежно обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^5$ ,  $-NR^{14}R^{15}$  або  $-C(O)R^8$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу або трифторметилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний із фтору або хлору.

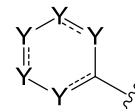
[0118] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою  $-OR^5$ , і при цьому  $R^5$  обраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою незаміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу або трифторметилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою метил. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  являє собою трифторметил.

[0119] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою  $-NR^{14}R^{15}$ , а кожен  $R^{14}$  і  $R^{15}$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу або  $-C(O)R^8$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  обраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^5$  або  $-NR^{12}R^{13}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожен  $R^{12}$  і  $R^{13}$  незалежно обраний з водню або  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожен  $R^{12}$  і  $R^{13}$  незалежно обраний з водню або метилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з водню або  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожен  $R^{14}$  і  $R^{15}$  незалежно обраний з водню, метилу, етилу,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OH$  або  $-C(O)OEt$ .

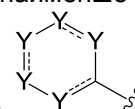
[0120] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою  $-C(O)R^8$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  обраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу або  $-NR^{12}R^{13}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^8$  обраний з метилу,  $-NH_2$  або  $-NHCH_3$ .

[0121] У деяких варіантах реалізації даного винаходу всі  $Y$  являють собою  $CR^4$ .

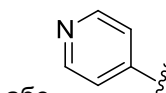
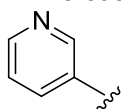
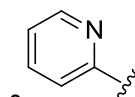
[0122] У деяких варіантах реалізації даного винаходу щонайменше один  $Y$  у



являє собою  $N$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу



обраний з

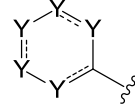
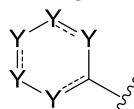


або

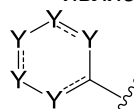
,

кожен з яких необов'язково заміщено одним-чотирма  $R^4$ . У деяких

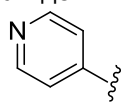
30 таких варіантах реалізації являє собою необов'язково заміщений



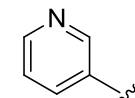
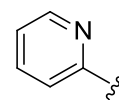
деяких таких варіантах реалізації являє собою необов'язково заміщений

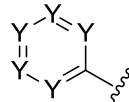
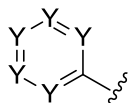
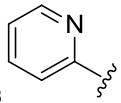
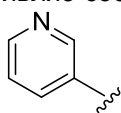
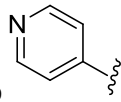
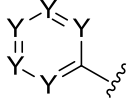
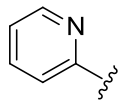
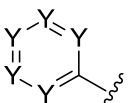
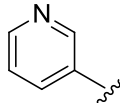
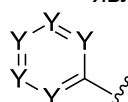
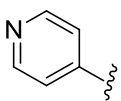
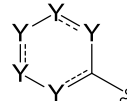
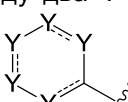
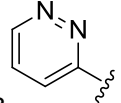
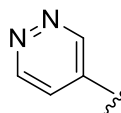
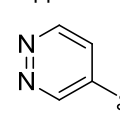
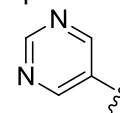
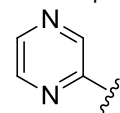
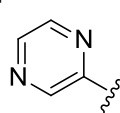
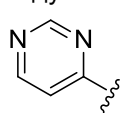
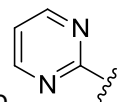
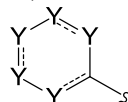
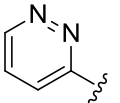
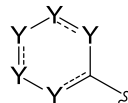
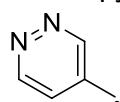
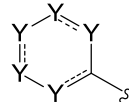
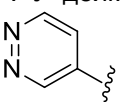
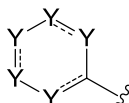
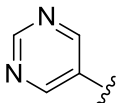
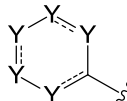
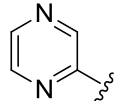


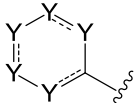
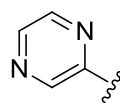
У деяких таких варіантах реалізації

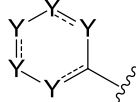
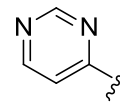


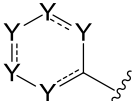
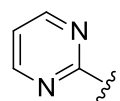
являє собою необов'язково заміщений

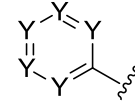


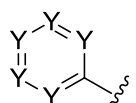
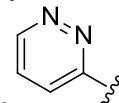
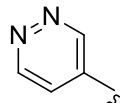
- [0123] У деяких варіантах реалізації даного винаходу щонайменше один  $Y$  у  являє собою N. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  обраний з ,
-  або , кожний з яких необов'язково заміщено одним-чотирма  $R^4$ . У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений . У деяких
- 5 таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений .
- [0124] У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу два  $Y$  у  являють собою N. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  обраний з ,
- , , , , ,  або , кожний з яких
- 10 необов'язково заміщено одним-трьома  $R^4$ . У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений .
- У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах
- 15 реалізації  являє собою необов'язково заміщений . У деяких таких варіантах

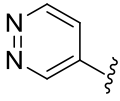
реалізації  являє собою необов'язково заміщений  . У деяких таких

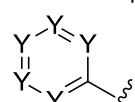
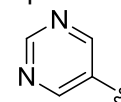
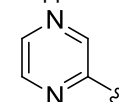
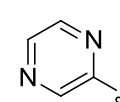
варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений  . У деяких

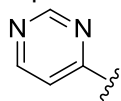
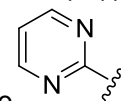
таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений  .

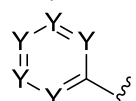
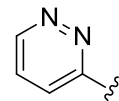
[0125] У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу два Y у  являють

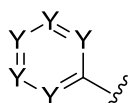
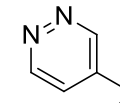
5 собою N. У деяких таких варіантах реалізації  обраний з  ,  ,

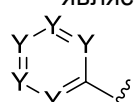
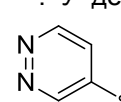
або  , кожний з яких необов'язково заміщений одним-трьма R<sup>4</sup>. У деяких таких інших

варіантах реалізації даного винаходу  обраний з  ,  ,  ,

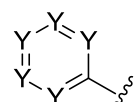
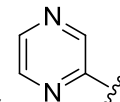
 або  , кожний необов'язково заміщений одним-трьма R<sup>4</sup>. У деяких таких

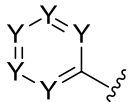
варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений  . У деяких таких

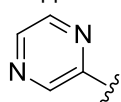
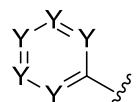
10 варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений  . У деяких

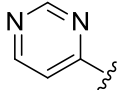
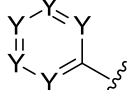
таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений  . У

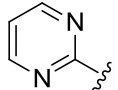
деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений  .

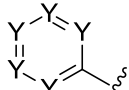
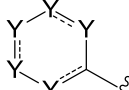
У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений  .

У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково заміщений

15  . У деяких таких варіантах реалізації  являє собою необов'язково

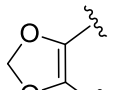
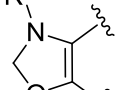
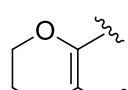
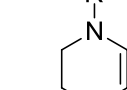
заміщений  . У деяких таких варіантах реалізації  являє собою

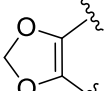
необов'язково заміщений  .

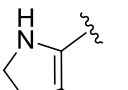
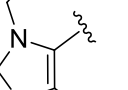
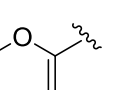
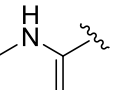
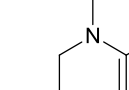
[0126] У будь-яких варіантах  або  формули (II) або (IIa), описаних у даному документі,  $R^4$  обраний з водню, галогену, -CN, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси або 5-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  обраний з водню, фтору, хлору, метилу, етилу, метокси, етокси або тiazолілу.

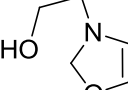
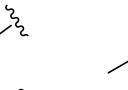
[0127] У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу два сусідні  $R^4$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, обране з необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероарилу або необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероциклілу.

[0128] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероцикліл, утворений двома сусідніми  $R^4$  разом з атомами вуглецю, до яких

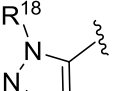
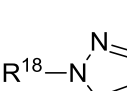
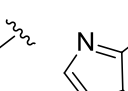
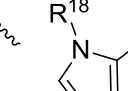
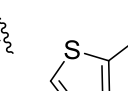
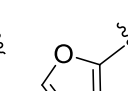
15 вони приєднані, обраний з  ,  ,  або  , де кожний  $R^{17}$  незалежно обраний з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу. У деяких таких варіантах реалізації  $R^{17}$  обраний з водню, метилу, етилу, - $(CH_2)_2OH$  або - $(CH_2)_2OCH_3$ . У деяких інших таких варіантах реалізації даного винаходу

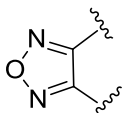
20 зазначений необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероцикліл обраний з  ,


 ,  ,  ,  або  . У деяких інших таких варіантах реалізації даного винаходу зазначений необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероцикліл

25 обраний з  або  . У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероцикліл містить один або більше замісників, обраних з  $C_{1-6}$  алкілу або галогену. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу зазначений 5- або 6-членний гетероцикліл не заміщений.

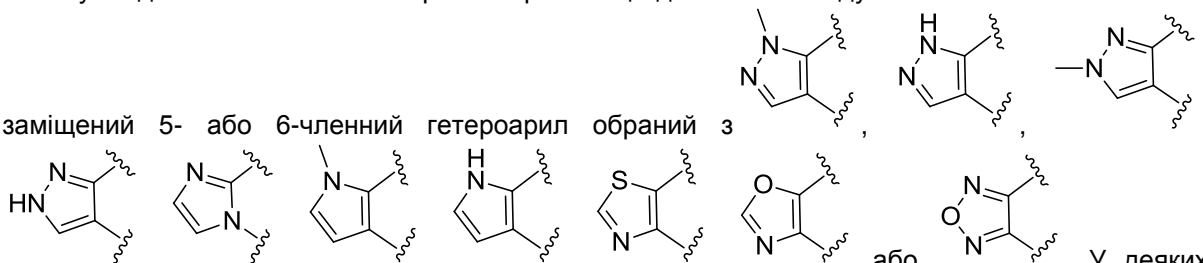
[0129] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, утворений двома сусідніми  $R^4$  разом з атомами вуглецю, до яких

вони приєднані, обраний з  ,  ,  ,  ,  ,  ,



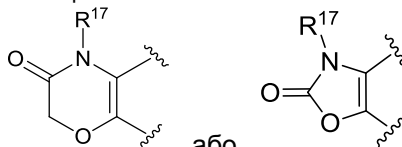
або , де кожний R<sup>18</sup> незалежно обраний з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, C<sub>7-14</sub> аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, або необов'язково заміщеного C<sub>2-8</sub> алкоксилалкілу. У деяких таких варіантах реалізації R<sup>18</sup> обраний з водню або метилу. У деяких інших таких варіантах реалізації даного винаходу зазначений необов'язково

заміщений 5- або 6-членний гетероарил обраний з

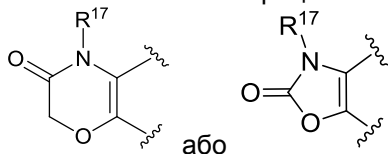


варіантах реалізації даного винаходу зазначений необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероцикліл містить один або більше замісників, обраних з  $C_{1-6}$  алкілу або галогену. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу зазначений 5- або 6-членний гетероцикліл не заміщений.

[0130] У деяких варіантах реалізації даного винаходу замісник при 5- або 6-членному гетероарилі або 5- або 6-членному гетероциклілі, утвореному двома сусідніми R<sup>4</sup> разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, обрано з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, оксо або галогену. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу зазначений замісник обраний з метилу, фтору або оксо. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений замісник являє собою оксо. У деяких таких варіантах реалізації зазначений 5- або 6-членний гетероарил або 5-



або 6-членний гетероцикліл обрані з

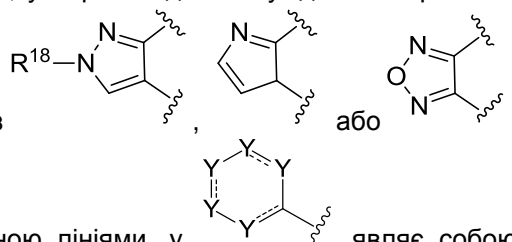


або . У деяких варіантах


 або  R<sup>17</sup> являє собою алкіл.

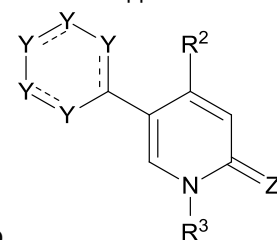
[0131] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Z являє собою кисень.

[0132] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки, за умови, що якщо зазначений необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, утворений двома сусідніми R<sup>4</sup> разом з



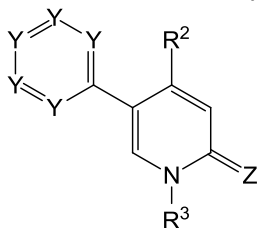
атомами вуглецю, до яких вони приєднані, обраний з

один зі зв'язків, представлених суцільною і пунктирною лініями, у  являє собою одинарний зв'язок. У деяких варіантах реалізації даного винаходу у формулі (IIa) зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки. У деяких таких



варіантах реалізації сполуки формули (II) також представлені формулою

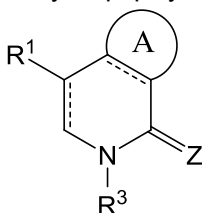
У деяких таких варіантах реалізації сполуки формули (IIa) також представлені формулою



[0133] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (II) обрана із групи, що складається зі Сполук 163-216, 241-243, 245, 246, 248-252, 254, 255, 258-261, 263, 415-430, 432, 552-567, 629, 662 і 663, представлених у таблиці 1. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (II) обрана із групи, що складається зі Сполук 163-216, 241-243, 245, 246, 248-252, 254, 255, 258-261, 263, 415-430, 432, 552-561, 566 і 629, представлених у таблиці 1.

Формула III

[0134] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (III), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(III)

[0135] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, розкритих у даному документі відносно сполук формули (III), R<sup>3</sup> обрано із групи, що складається з -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6-10</sub> арилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(5-10-членного гетероарилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3-10</sub> карбоциклілу) і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3-10-членного гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>9</sup>, і кожний R<sup>9</sup> незалежно обрано із групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкенілу, необов'язково заміщеного C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілтію, необов'язково заміщеного C<sub>2-8</sub> алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-10</sub> карбоциклілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> і -NO<sub>2</sub>.

[0136] У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> обраний з галогену, C<sub>1-6</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>, або 5-6-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>4</sup>. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою бром або фтор. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою метил, необов'язково заміщений одним або більше R<sup>4</sup>. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою метил. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше R<sup>4</sup>. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою піридазиніл, необов'язково заміщений одним або більше R<sup>4</sup>. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою незаміщений феніл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою піразоліл або 1-метилпіразоліл, необов'язково заміщений одним або більше R<sup>4</sup>. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>4</sup> обраний з галогену.

[0137] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, розкритих у даному документі відносно сполук формули (III), R<sup>3</sup> обрано із групи, що складається з -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6-10</sub> арилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(5-10-членного гетероарилу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3-10</sub> карбоциклілу) і -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3-10-членного гетероциклілу), кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>9</sup>. У деяких варіантах реалізації даного винаходу n дорівнює 0.

[0138] У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>3</sup> обраний з -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6-10</sub> арилу), необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>9</sup>.

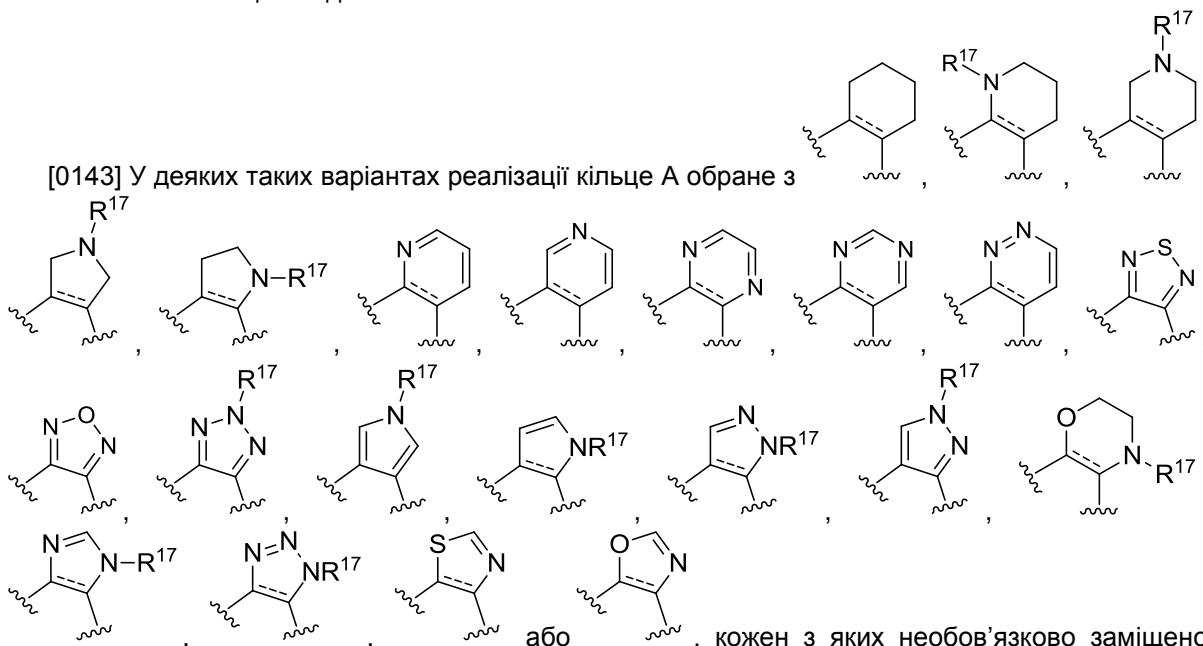
[0139] У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>3</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше R<sup>9</sup>. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу R<sup>3</sup> являє собою незаміщений феніл.

[0140] У деяких варіантах реалізації даного винаходу, розкритих у даному документі відносно сполук формули (III), R<sup>3</sup> являє собою водень. У деяких таких варіантах реалізації зазначена сполука формули (III) обрана із групи, що складається зі сполук 576, 578, 590, 595, 611-613, 616, 618, 621-623, 637 і 638, представлених у таблиці 1.

[0141] У будь-яких варіантах формули (III), описаних у даному документі, R<sup>9</sup> обраний із ціано, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу або необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкокси. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу R<sup>9</sup> обраний із ціано, фтор, хлор, метил, етил, етокси, метокси, трифторметил або трифторметокси. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>9</sup> являє собою етокси. У деяких варіантах реалізації даного винаходу R<sup>9</sup> являє собою трифторметокси. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу R<sup>9</sup> являє собою дифторметокси.

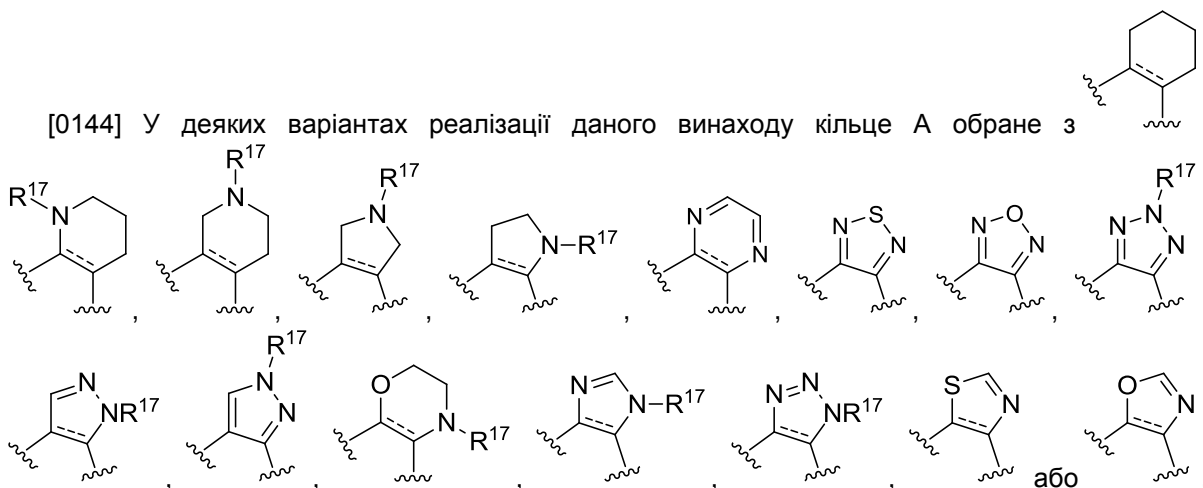
[0142] У будь-яких варіантах формули (III), описаних у даному документі, кільце А обране з 6-членного гетероарилу, 5-членного гетероциклілу або 6-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>4</sup>.

[0143] У деяких таких варіантах реалізації кільце А обране з

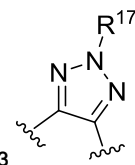


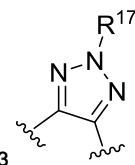
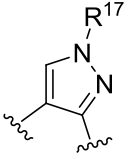
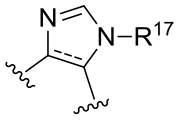
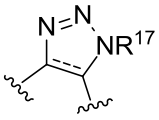
одним або більше  $R^4$ ; і де кожний  $R^{17}$  незалежно обраний з водню, не обов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, не обов'язково заміщеного  $C_{3-6}$  циклоалкілу, не обов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу, не обов'язково заміщеного С-карбоксі, ацилу,  $C_{6-10}$  арилу, не обов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або  $C_{7-14}$  аралкілу, не обов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ .

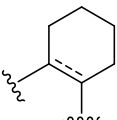
[0144] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А обране з

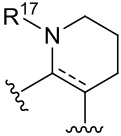


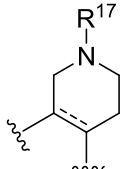
кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ .

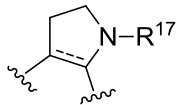


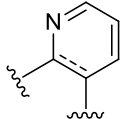
[0145] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А обране з , , , або , кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше R<sup>4</sup>.

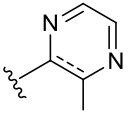
[0146] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково 5 заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою

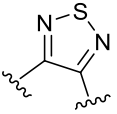
необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А

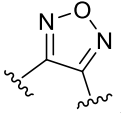
являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного

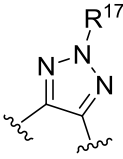
винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах

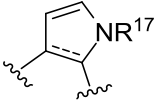
10 реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений

. У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково

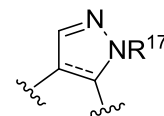
заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою

необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А

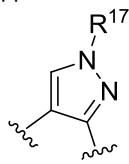
являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного

15 винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах

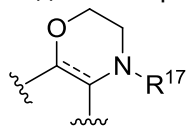




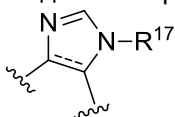
реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений



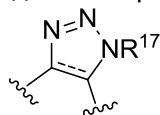
. У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково



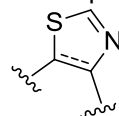
заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою



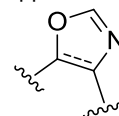
5 необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце



А являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах реалізації даного



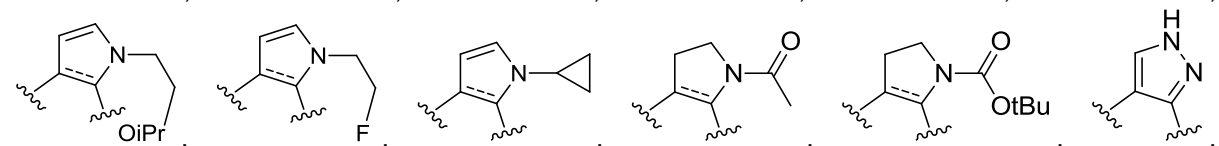
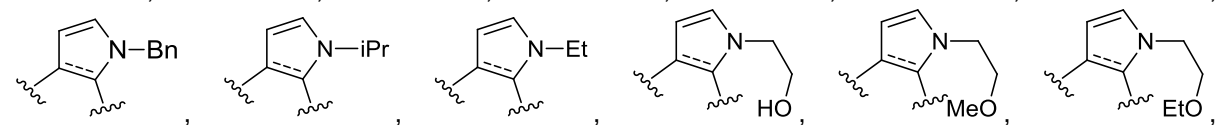
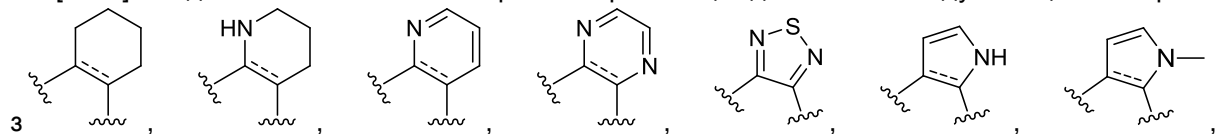
винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений . У деяких варіантах



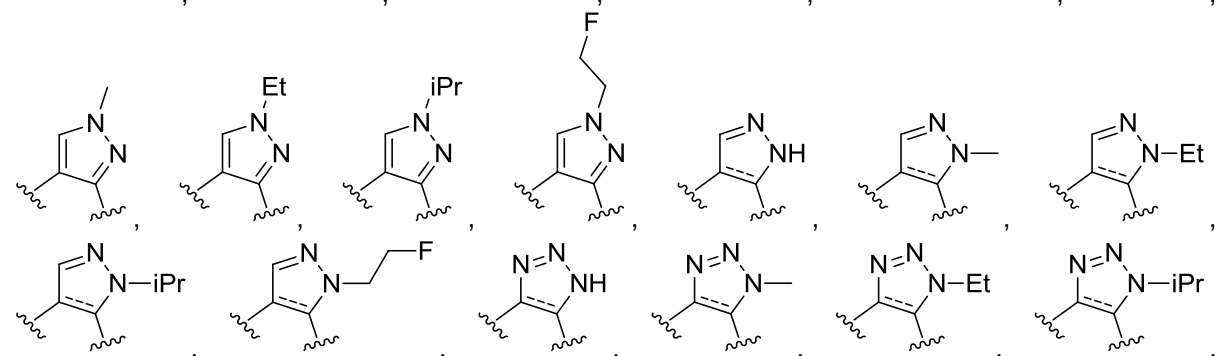
реалізації даного винаходу кільце А являє собою необов'язково заміщений . У будь-яких варіантах кільця А, описаних у даному документі для формули (III), R<sup>17</sup> обраний з водню, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>F, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)O<sup>t</sup>Bu, -C(O)CH<sub>3</sub> або бензилу.

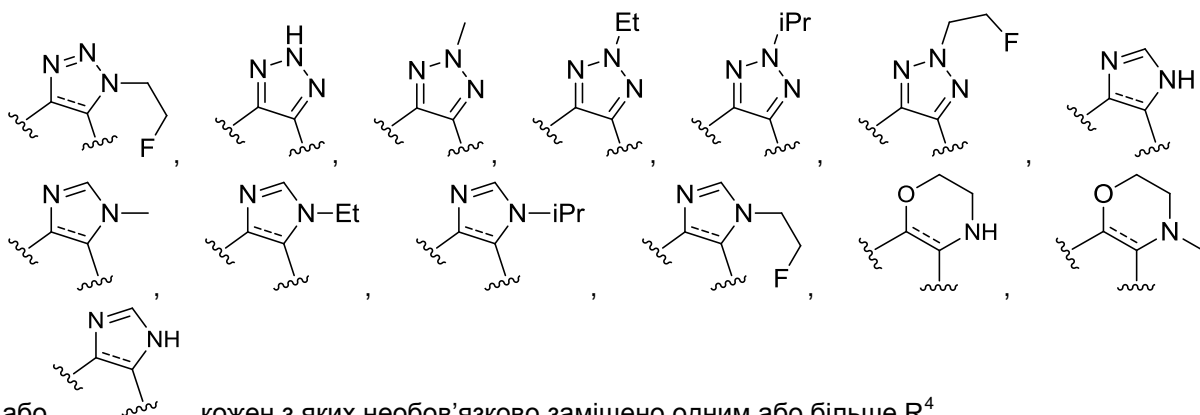
10

[0147] У деяких інших таких варіантах реалізації даного винаходу кільце А обране

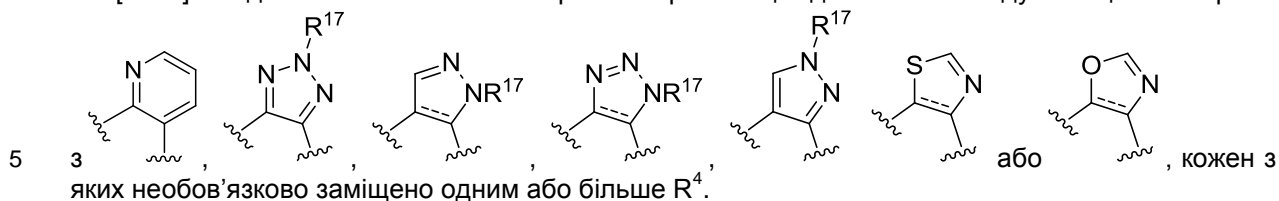


15





[0148] У деяких таких інших варіантах реалізації даного винаходу кільце А обране

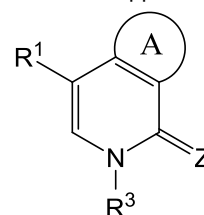
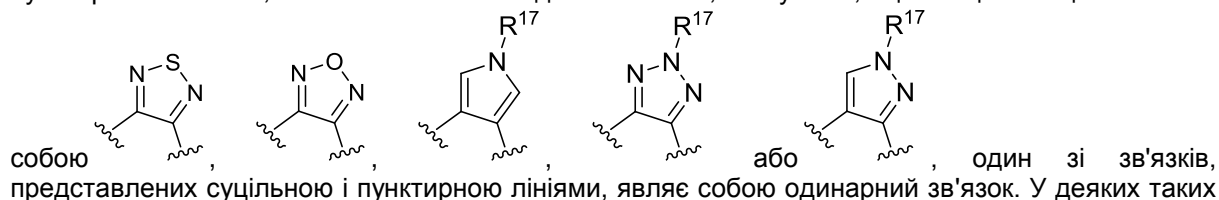


[0149] У будь-яких варіантах формули (III), описаних у даному документі,  $R^4$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, або  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  обраний із фтору, метилу, трифторметилу або бензилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу два  $R^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо.

[0150] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А не заміщене.

[0151] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Z являє собою кисень.

15 [0152] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки, за умови, що якщо кільце А являє

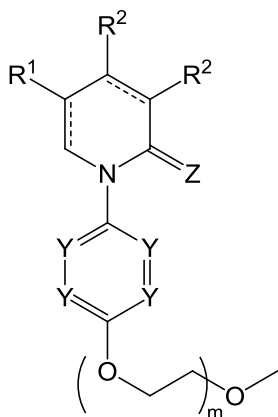


варіантах реалізації сполуки формули (III) також представлені формулою

20 [0153] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (III) обрана із групи, що складається зі Сполук 29-63, 392-400, 568-628, 630-661 і 665, представлених у таблиці 1. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (III) обрана із групи, що складається зі Сполук 29-63, 392-400, 568-574, 577, 579-584, 586-589, 591-594, 596-608, 614, 615, 617, 619, 620, 624-626, 631, 634-636, 640, 642-655, 657-661, 665 і 669-695, представлених у

25 Формула IV

[0154] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (IV), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(IV)

[0155] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обрано із групи, що складається з водню,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , або 5-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ .

[0156] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обраний з метилу, фенілу, піразолілу або 1-метилпіразолілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою метил. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою незаміщений феніл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою незаміщений піразоліл. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою незаміщений 1-метилпіразоліл.

[0157] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  обраний з водню або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу.

[0158] У деяких варіантах реалізації даного винаходу всі Y являють собою  $CR^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу щонайменше один Y являє собою азот.

[0159] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  обраний з галогену,  $C_{1-6}$  алкілу або  $C_{1-6}$  алкокси. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  обраний із фтору або метилу.

[0160] У деяких варіантах реалізації даного винаходу m дорівнює 1. У деяких варіантах реалізації даного винаходу m дорівнює 2. У деяких варіантах реалізації даного винаходу m дорівнює 3.

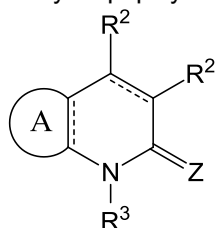
[0161] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Z являє собою кисень.

[0162] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки.

[0163] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (IV) обрана із групи, що складається зі Сполук 21-26, представлених у таблиці 1.

Формула V

[0164] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (V), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(V)

[0165] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^2$  незалежно обраний з водню,  $C_{1-6}$  алкілу або  $-OR^5$ .

[0166] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^2$  являє собою водень.

[0167] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арил})$ , необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою незаміщений феніл.

[0168] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $-OR^5$  або  $-NR^{14}R^{15}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний із фтору, хлору, метилу, етилу,

метокси, етокси, трифторметилу, трифторметокси,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$  або  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^9$  являє собою трифторметокси.

[0169] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою  $\text{C}_5$  карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{R}^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою  $\text{C}_6$  карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{R}^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу кільце А не заміщене.

[0170] У деяких варіантах реалізації даного винаходу де  $\text{R}^4$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкокси, або незалежно два  $\text{R}^4$ , приєднано до одного і того ж атому, спільно являють собою оксо.

[0171] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кільце А являє собою незаміщений  $\text{C}_{5-7}$  карбоцикліл.

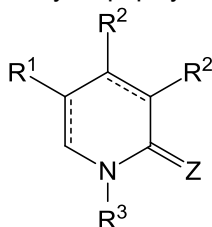
[0172] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Z являє собою кисень.

[0173] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки.

[0174] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (V) обрана із групи, що складається зі Сполук 27 і 28, представлених у таблиці 1.

Формула VIa

[0175] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (VIa), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(VIa)

[0176] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{C}_4$  карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{R}^4$ .

[0177] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{C}_5$  карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{R}^4$ .

[0178] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{C}_6$  карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{R}^4$ .

[0179] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^4$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу або необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкокси. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^4$  обраний із фтору, хлору, метилу, метокси, етокси, трифторметила або трифторметокси.

[0180] У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^1$  не заміщений.

[0181] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $\text{R}^2$  незалежно обраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $-\text{OR}^5$  або  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою водень. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою галоген.

[0182] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою метил. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою трифторметил.

[0183] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^3$  обраний з  $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_{6-10} \text{ арилу})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $\text{R}^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{R}^9$ .

[0184] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^9$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $-\text{OR}^5$  або  $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^9$  обраний із фтору, хлору, метилу, етилу, метокси, етокси, трифторметилу, трифторметокси,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$  або  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ .

[0185] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $\text{R}^3$  являє собою незаміщений феніл.

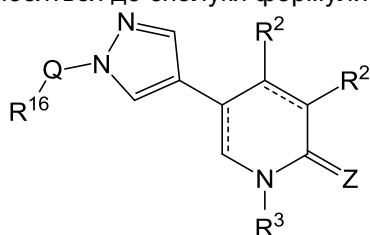
[0186] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Z являє собою кисень.

[0187] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки.

[0188] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (VIa) обрана із групи, що складається зі Сполук 64-66, представлених у таблиці 1.

Формула VII

[0189] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, що розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (VII), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(VII)

5 [0190] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^2$  незалежно обраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $-OR^5$  або  $-NR^6R^7$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою водень. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою галоген. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою метил або трифторметил.

10 [0191] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  обраний з  $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  арилу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ .

15 [0192] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $-OR^5$  або  $-NR^{14}R^{15}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний із фтору, хлору, метилу, етилу, метокси, етокси, трифторметилу, трифторметокси,  $-NHCH_3$ ,  $-NH_2$  або  $-NHC(O)CH_3$ .

[0193] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою незаміщений феніл.

20 [0194] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Q являє собою  $C(O)$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу Q являє собою  $S(O)_t$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $t$  становить 2.

[0195] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  обраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$  аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  або  $-OR^5$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу або бутилу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  являє собою незаміщений феніл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  являє собою бензил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^{11}$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  являє собою незаміщений бензил. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  являє собою  $-NR^{12}R^{13}$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний з  $R^{12}$  і  $R^{13}$  незалежно обраний з водню або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^{16}$  являє собою  $-OR^5$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з водню або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^5$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу або бутилу.

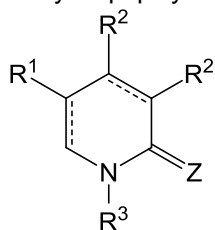
[0196] У деяких варіантах реалізації даного винаходу Z являє собою кисень.

40 [0197] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки.

[0198] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (VII) обрана із групи, що складається зі Сполук 67-76, представлених у таблиці 1.

Формула Vlb

45 [0199] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (Vlb), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(Vlb)

[0200] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обрано з  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , або 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обрано з  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обраний з метилу, етилу, пропілу або ізопропілу. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обраний з 5- або 6-членного гетероарилу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обраний з піразолілу або 1-метилпіразолілу, кожен з яких необов'язково заміщено одним або більше  $R^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  не заміщений.

[0201] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  обраний з галогену або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  являє собою фтор.

[0202] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^2$  незалежно обраний з водню, галогену або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою водень.

[0203] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_{1-4}-(C_{6-10} \text{ арил})$ , необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_{1-4}$ -феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  не заміщений. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)$ -феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_2$ -феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  не заміщений.

[0204] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $-OR^5$ ,  $-C(O)R^8$  або  $-NR^{14}R^{15}$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний із фтору, хлору, метилу, етилу, метокси, етокси, трифторметилу, трифторметокси,  $-C(O)CH_3$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NH_2$  або  $-NHC(O)CH_3$ .

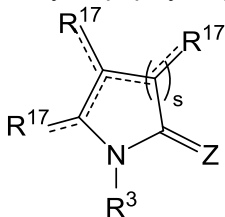
[0205] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $Z$  являє собою кисень.

[0206] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зв'язки, представлені суцільною і пунктирною лініями, являють собою подвійні зв'язки.

[0207] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (VIb) обрана із групи, що складається зі Сполук 77-80, представлених у таблиці 1.

Формула VIII

[0208] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (VIII), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(VIII)

[0209] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  обраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу або  $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арил})$ , необов'язково заміщеного одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арил})$ , необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ .

[0210] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $-OR^5$ ,  $-C(O)R^8$  або  $-NR^{14}R^{15}$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний із фтору, хлору, метилу, етилу, метокси, етокси, трифторметилу, трифторметокси,  $-C(O)CH_3$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NH_2$  або  $-NHC(O)CH_3$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  являє собою трифторметокси.

[0211] У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою незаміщений феніл.

[0212] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

[0213] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^{17}$  незалежно обраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу або оксо. У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^{17}$  являє собою водень.

[0214] У деяких варіантах реалізації даного винаходу два сусідні  $R^{17}$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсований феніл необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу щонайменше один  $R^{17}$  являє собою оксо. У деяких варіантах реалізації даного винаходу щонайменше один  $R^{17}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений конденсований феніл не заміщений.

[0215] У деяких варіантах реалізації даного винаходу два сусідні  $R^{17}$  разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють конденсований 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу щонайменше один  $R^{17}$  являє собою оксо. У деяких варіантах реалізації даного винаходу щонайменше один  $R^{17}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений конденсований 5-6-членний гетероарил не заміщений.

[0216] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  обраний з галогену або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу.

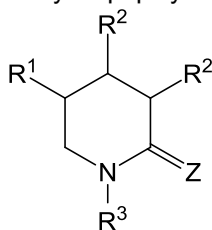
[0217] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $n$  дорівнює 0. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $n$  дорівнює 1. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $n$  дорівнює 3.

[0218] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $Z$  являє собою кисень.

[0219] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (VIII) обрана із групи, що складається зі Сполук 81, 82 і 513-519, представлених у таблиці 1.

Формула IX

[0220] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (IX), описаній вище, або її фармацевтично прийнятної солі.



(IX)

[0221] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  обрано з  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , або 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .

[0222] У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  являє собою піразоліл або 1-метилпіразоліл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .

[0223] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^4$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси.

[0224] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^1$  не заміщений.

[0225] У деяких варіантах реалізації даного винаходу кожний  $R^2$  незалежно обраний з водню, галогену або необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^2$  являє собою водень.

[0226] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою  $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арил})$ , необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^3$  не заміщений.

[0227] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний з галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$  алкоксиалкілу,  $-OR^5$ ,  $-C(O)R^8$  або  $-NR^{14}R^{15}$ . У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу  $R^9$  обраний із фтору, хлору, метилу, етилу, метокси, етокси, трифторметилу, трифторметокси,  $-C(O)CH_3$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NH_2$ , або  $-NHC(O)CH_3$ .

[0228] У деяких варіантах реалізації даного винаходу  $Z$  являє собою кисень.

[0229] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука формули (IX) обрана із групи, що складається зі Сполук 83, 84, 520-522, представлених у таблиці 1.

[0230] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, описані в даному документі, відносяться до однієї або більше сполук, обраних із групи, що складається зі Сполук 1-20, 217-240, 244, 247, 253, 256, 257, 262, 264-283, 285, 287-339, 341-391, 431, 433, 434, 438-440, 442, 446-512, 546-549, 575, 585, 609, 610, 627, 628, 630, 632, 633, 639, 641, 656, 666-668, 708 і 709, представлених у таблиці 1.

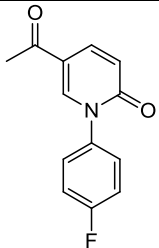
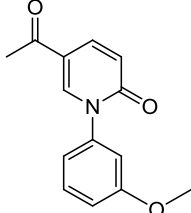
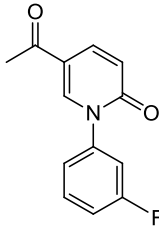
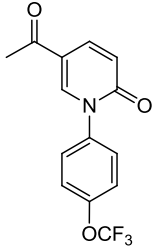
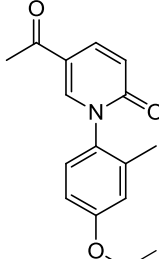
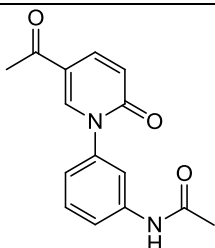
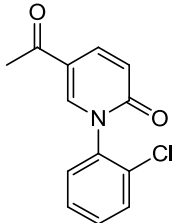
[0231] У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуки обрані з наступних сполук, перерахованих у таблиці 1.

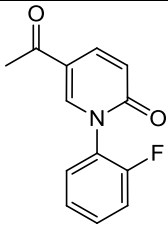
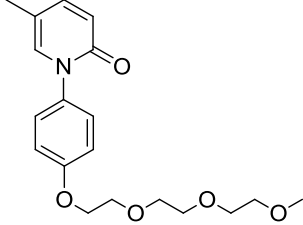
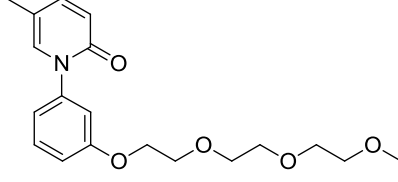
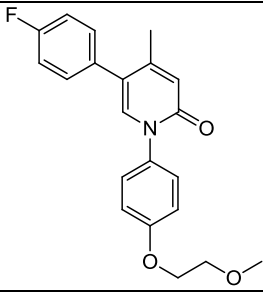
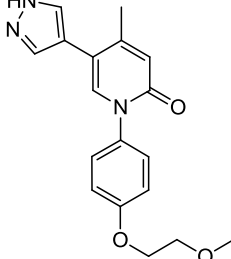
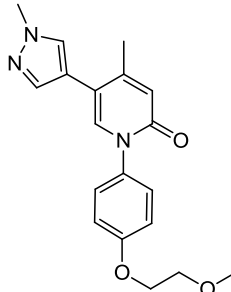
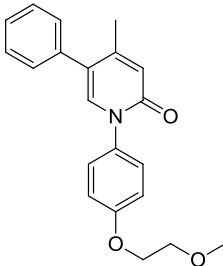
ТАБЛИЦЯ 1

Сполук. #	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	

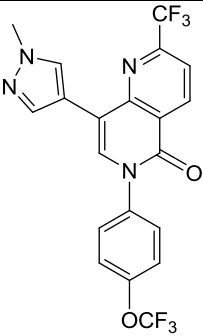
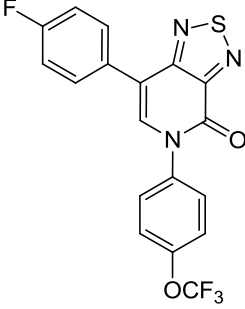
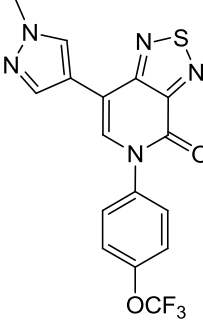
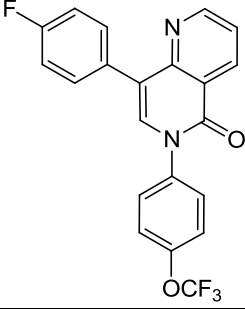
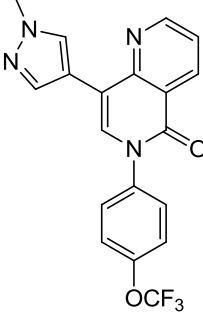
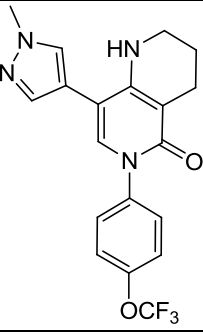
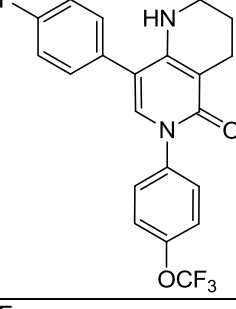
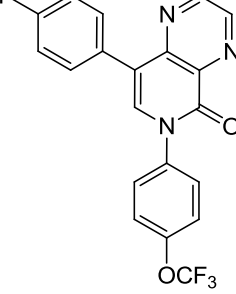
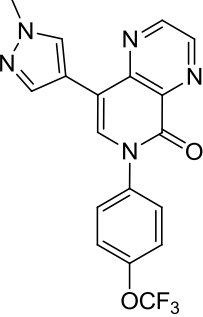
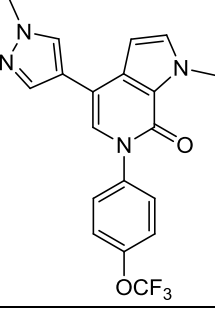


13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

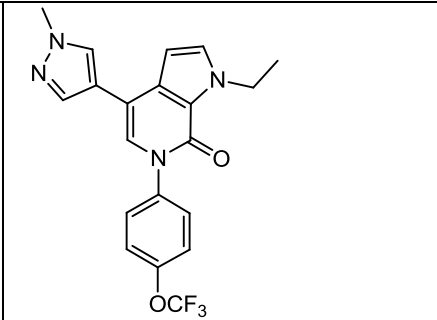
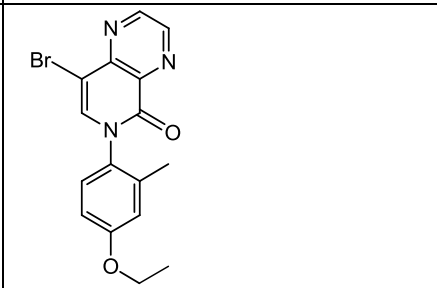
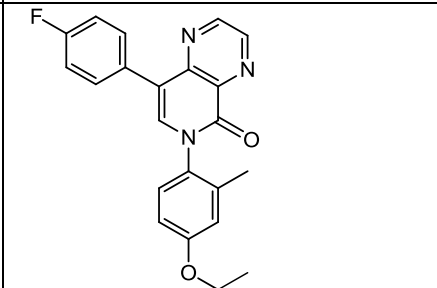
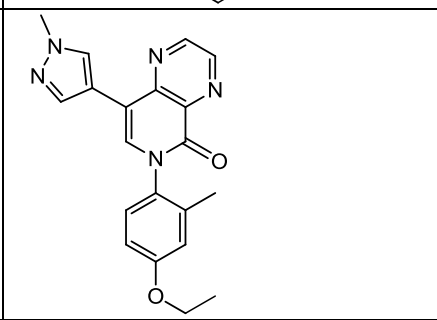
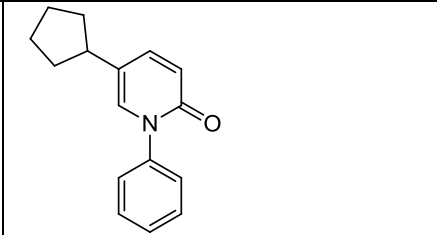
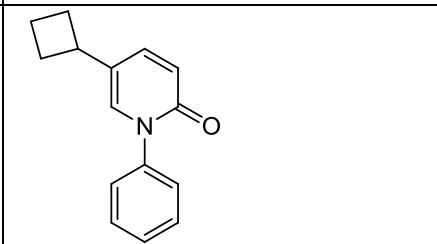
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

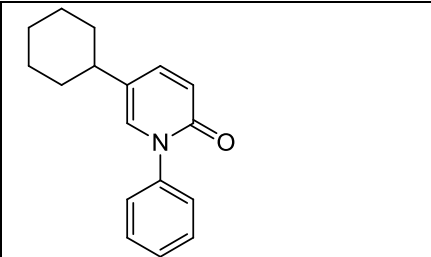
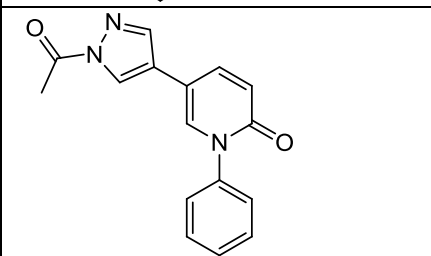
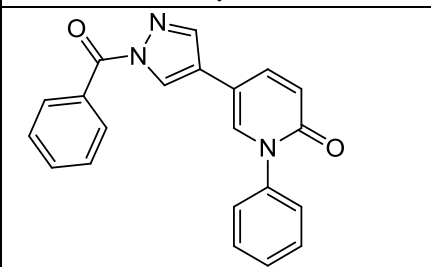
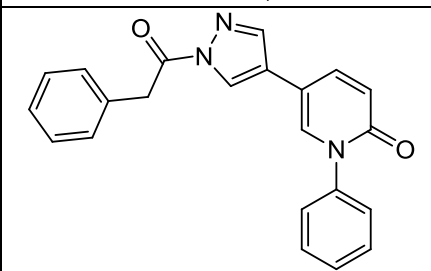
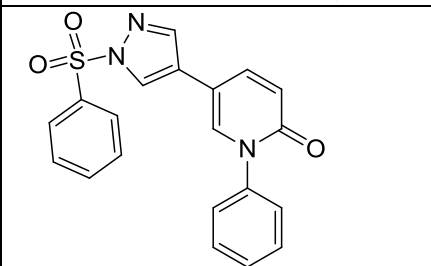
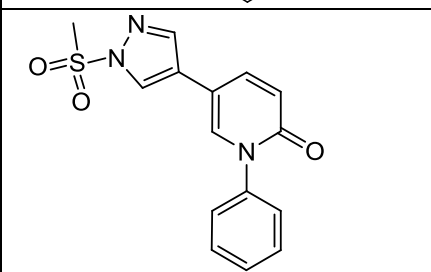
34	
35	
36	
37	
38	

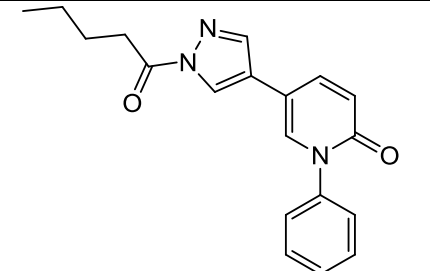
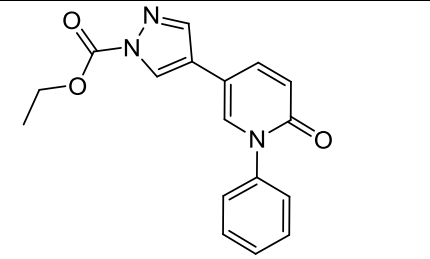
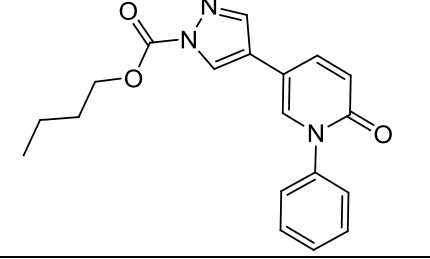
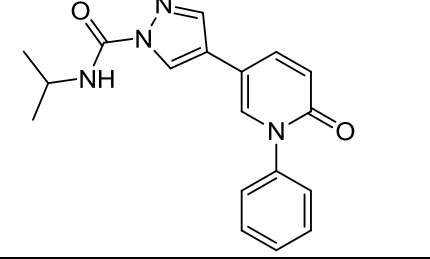
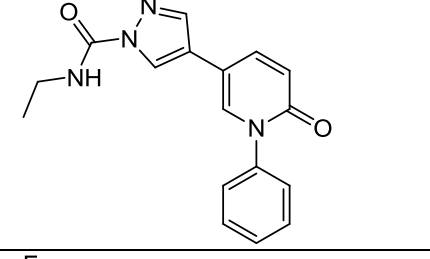
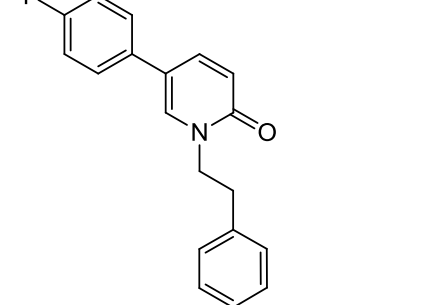
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

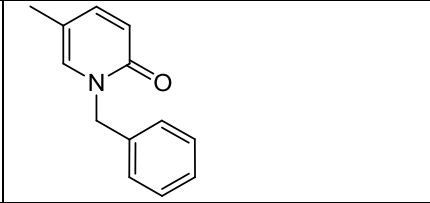
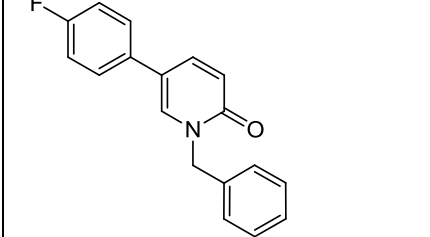
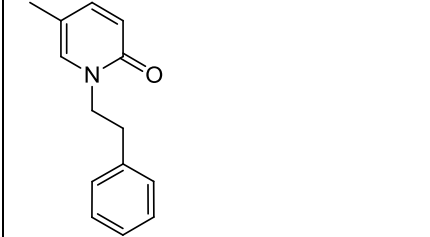
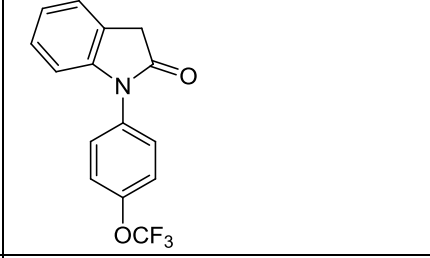
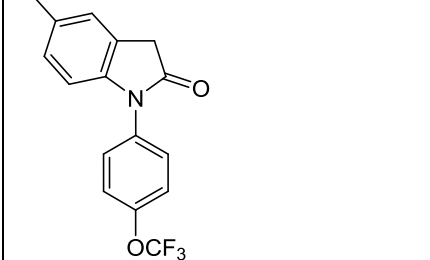
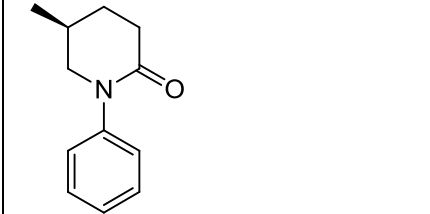
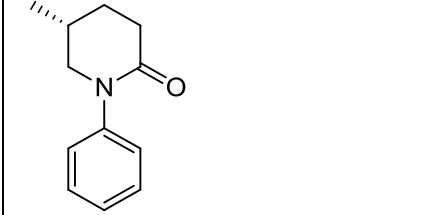
49	
50	
51	
52	
53	
54	

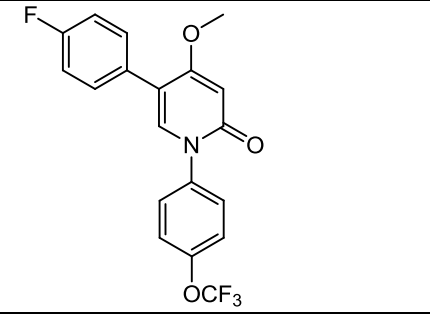
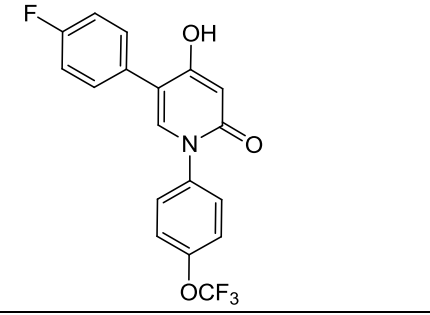
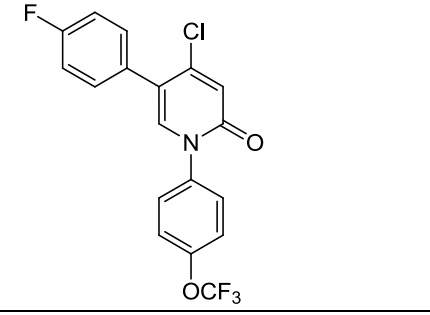
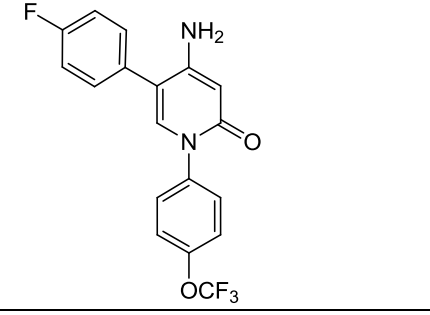
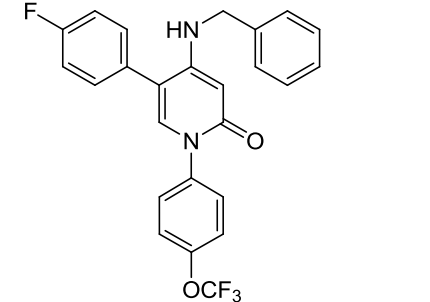
55	
56	
57	
58	
59	

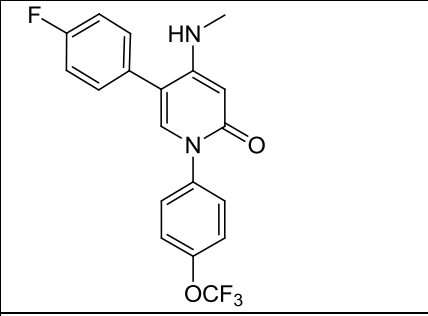
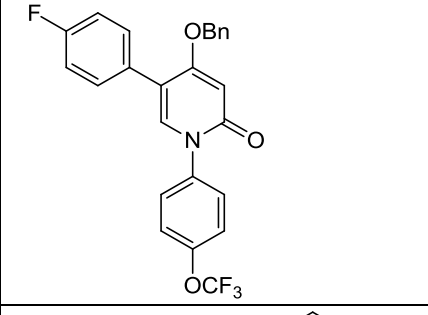
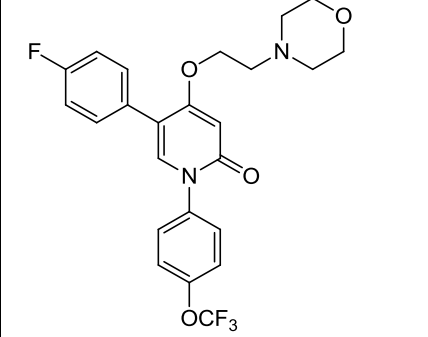
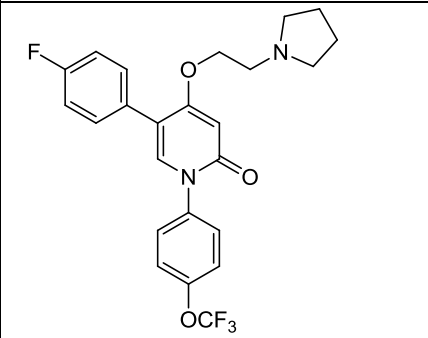
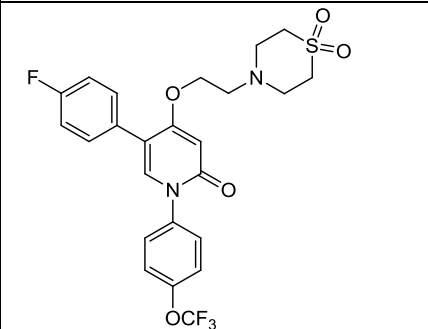
60	
61	
62	
63	
64	
65	

66	
67	
68	
69	
70	
71	

72	
73	
74	
75	
76	
77	

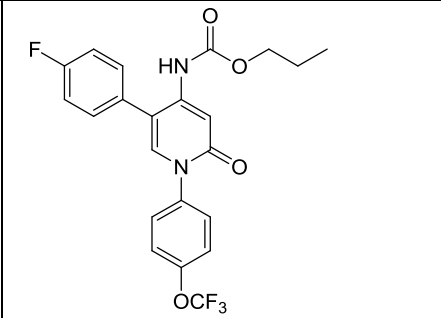
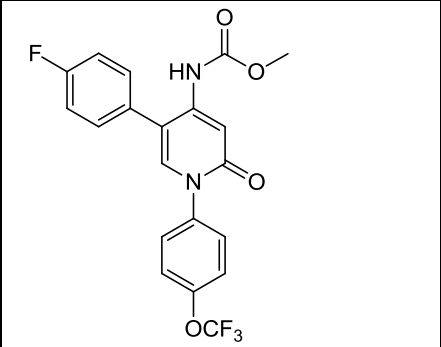
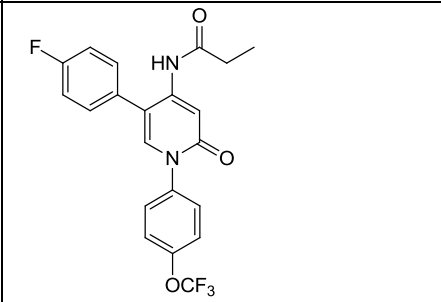
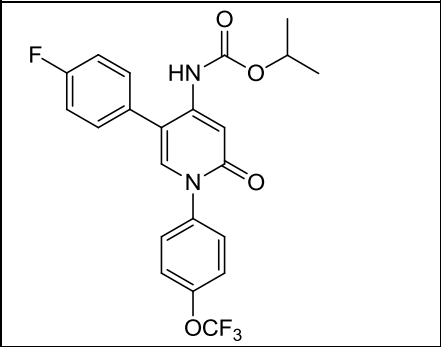
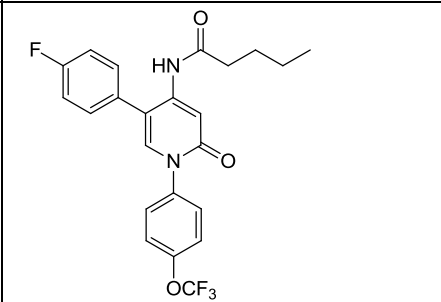
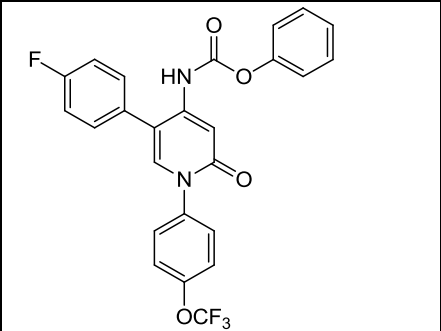
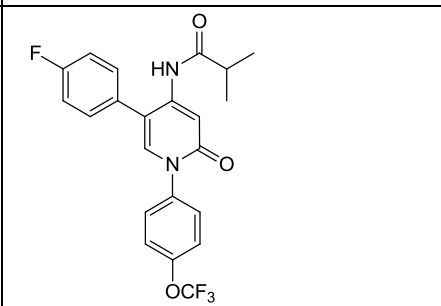
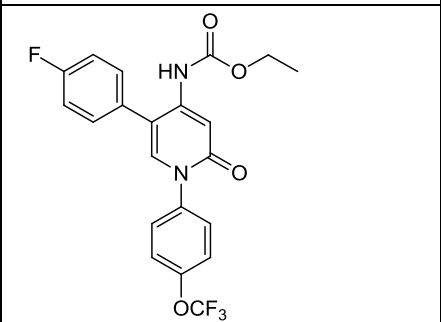
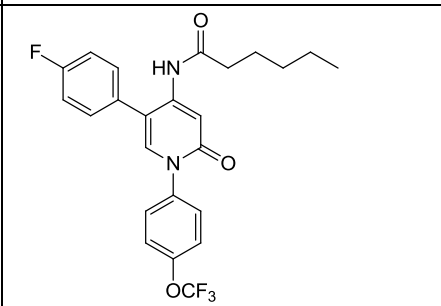
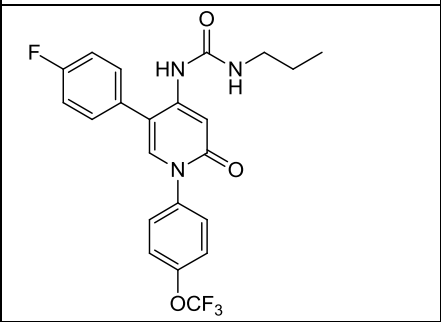
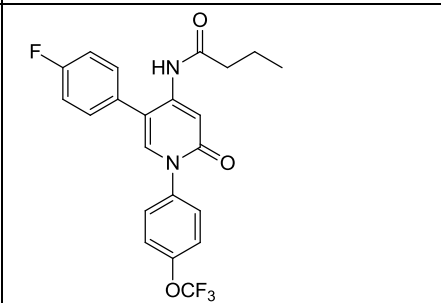
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

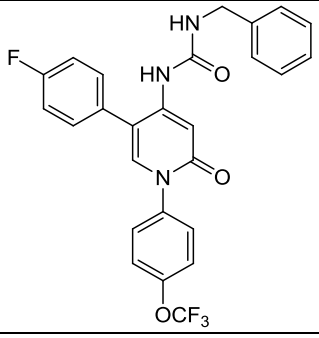
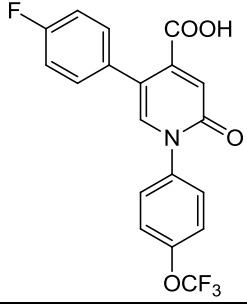
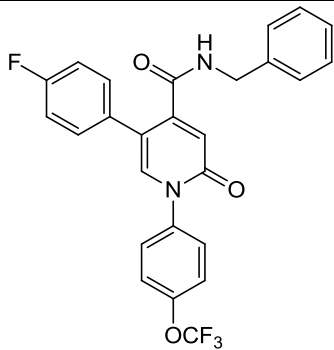
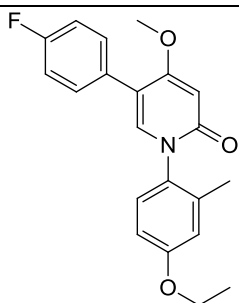
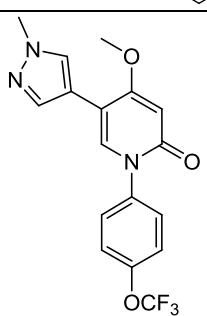
85	
86	
87	
88	
89	

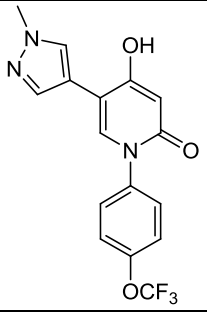
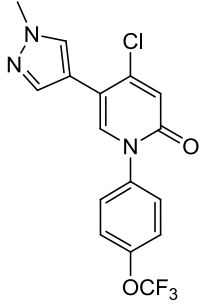
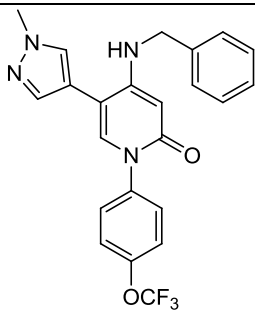
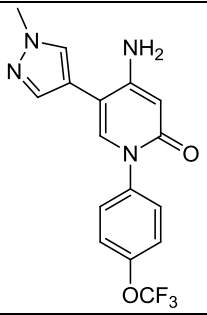
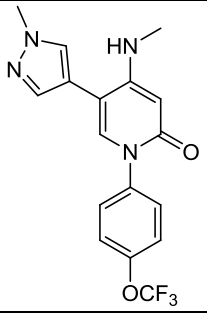
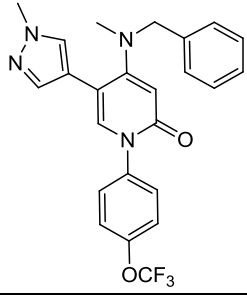
90	
91	
92	
93	
94	

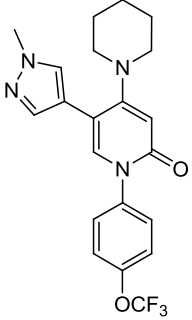
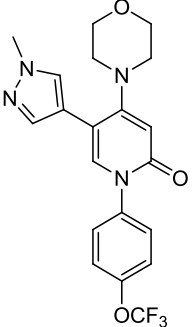
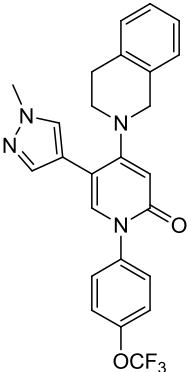
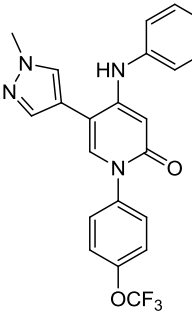
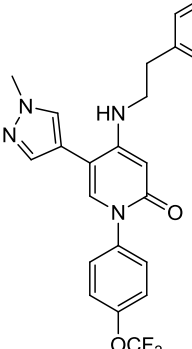
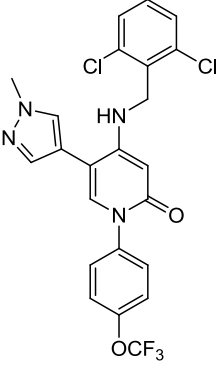
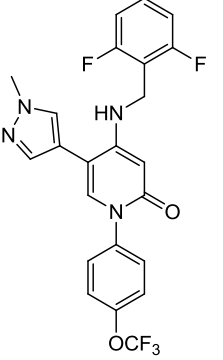
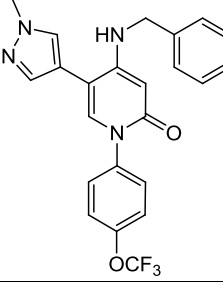
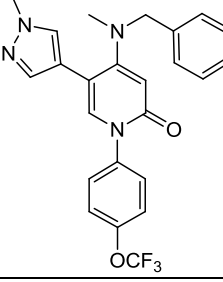
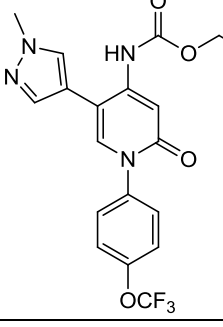
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

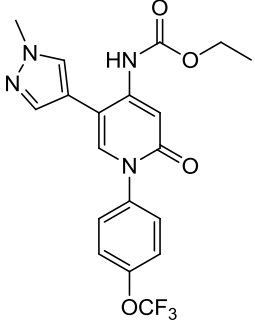
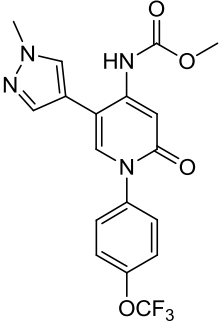
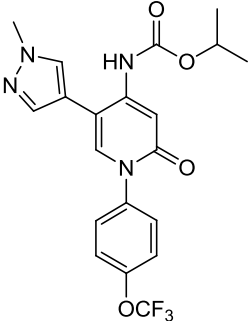
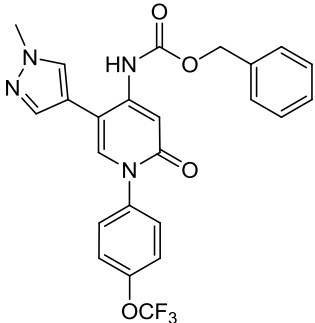
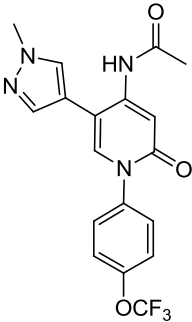
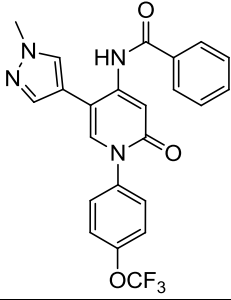
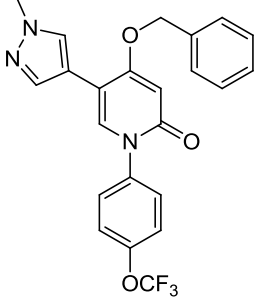
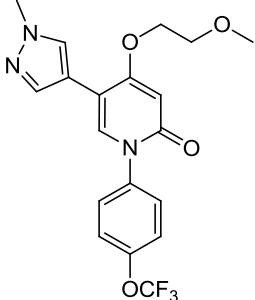
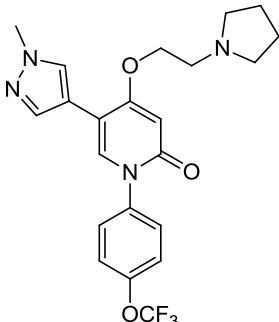
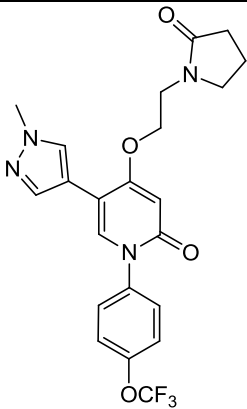


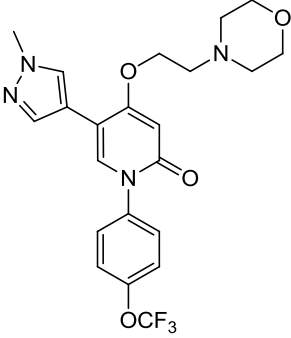
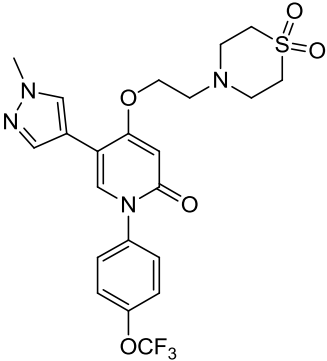
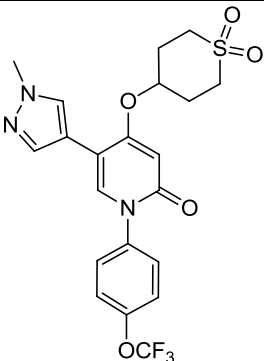
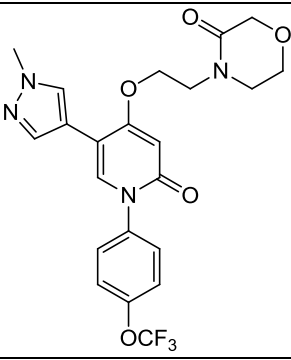
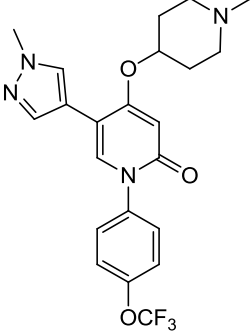
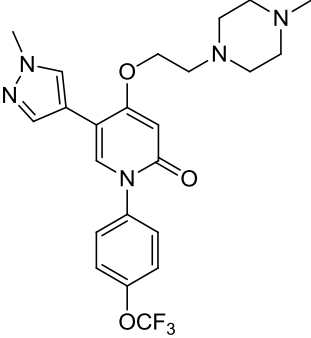
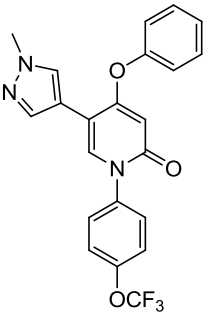
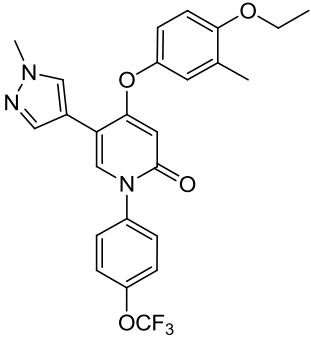
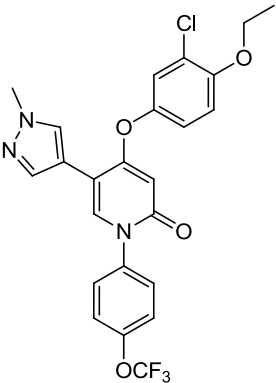
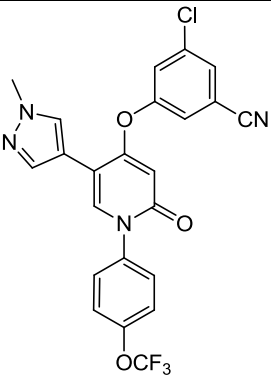
105		111	
106		112	
107		113	
108		114	
109		115	
110			

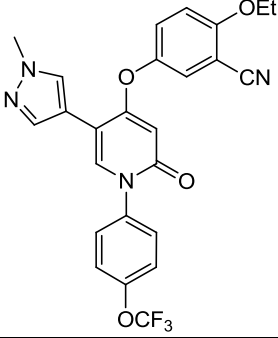
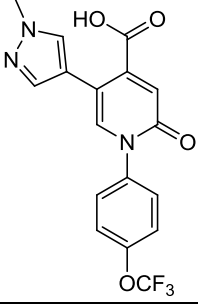
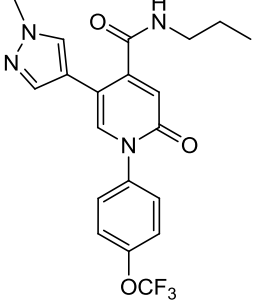
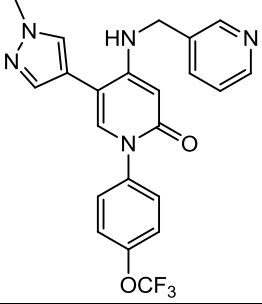
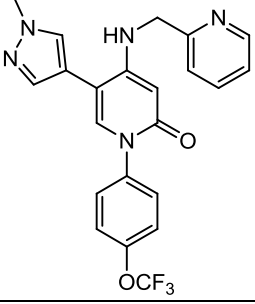
116	
117	
118	
119	
120	

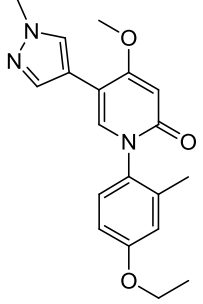
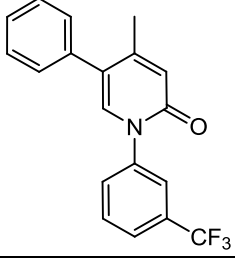
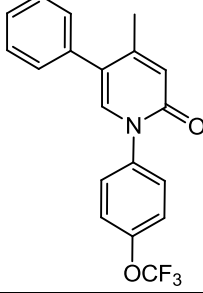
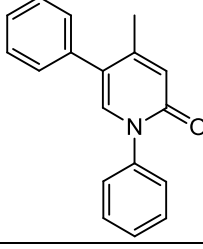
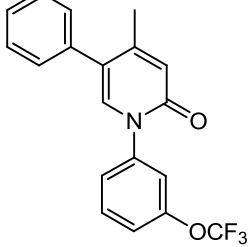
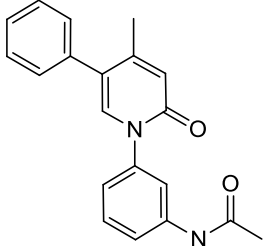
121	
122	
123	
124	
125	
126	

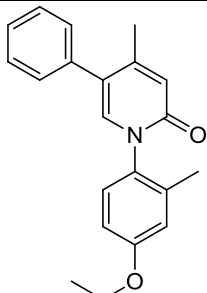
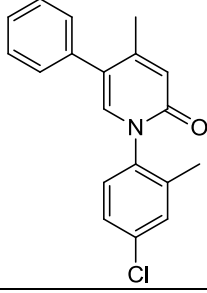
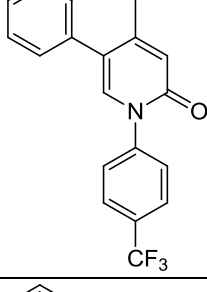
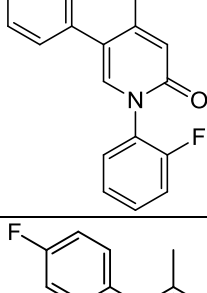
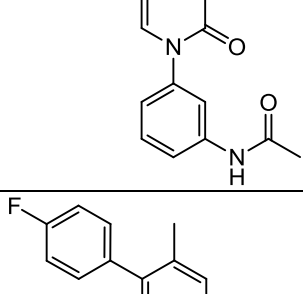
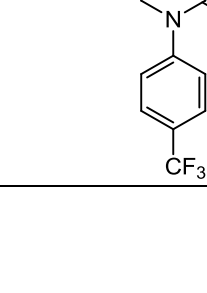
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

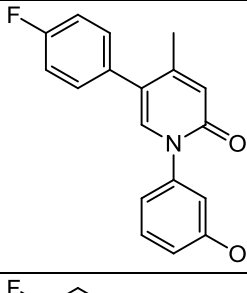
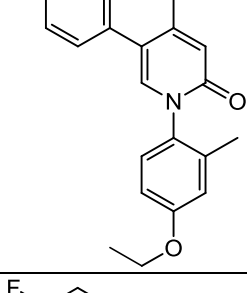
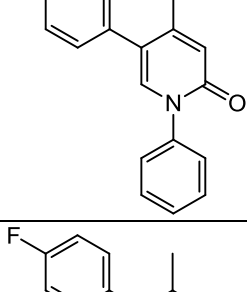
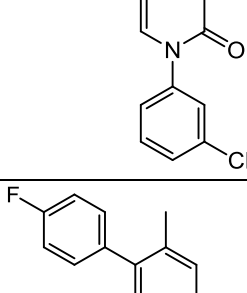
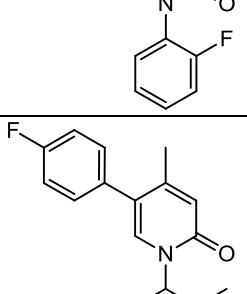
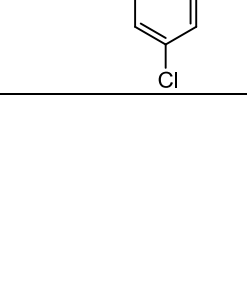
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

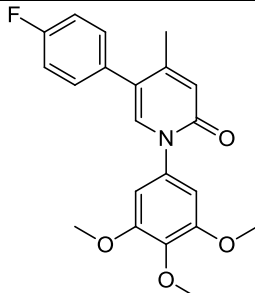
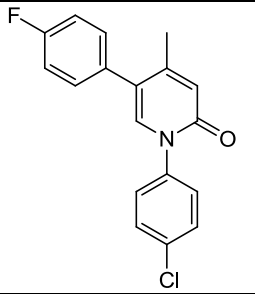
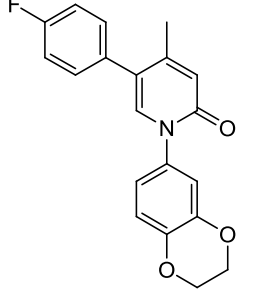
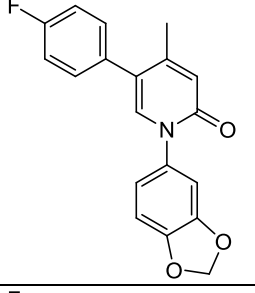
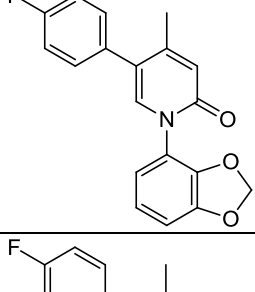
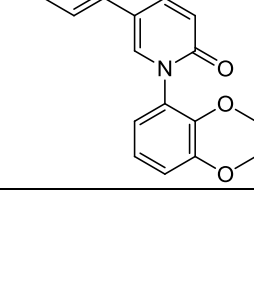
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

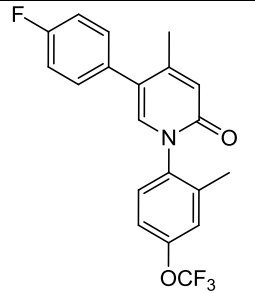
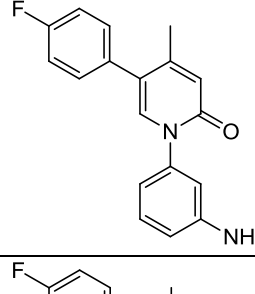
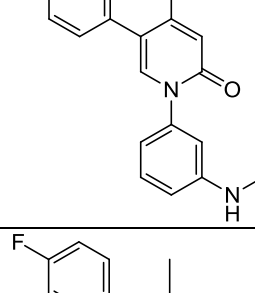
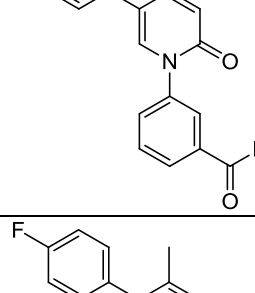
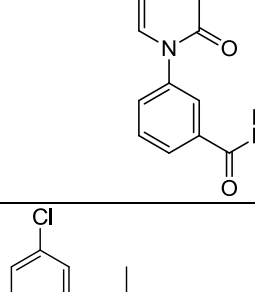
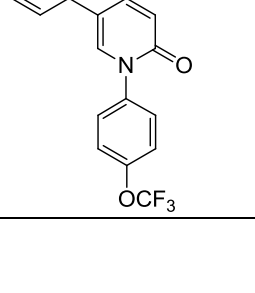
157	
158	
159	
160	
161	

162	
163	
164	
165	
166	
167	

168	
169	
170	
171	
172	
173	

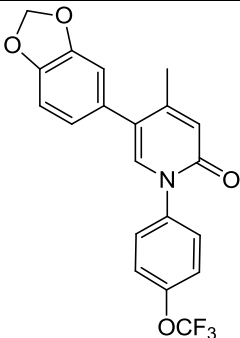
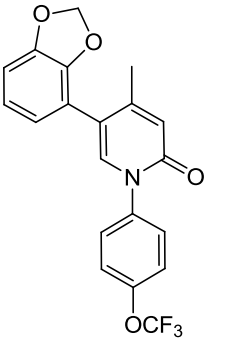
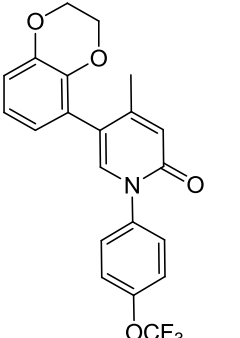
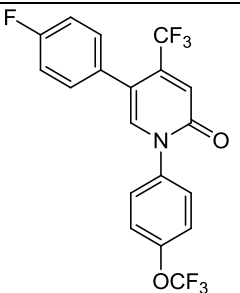
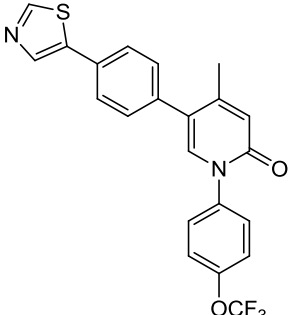
174	
175	
176	
177	
178	
179	

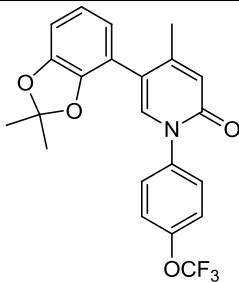
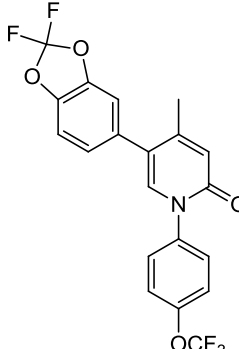
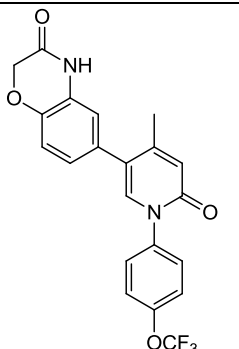
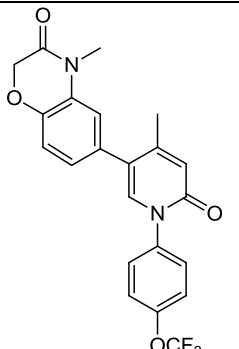
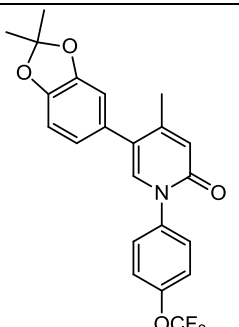
180	
181	
182	
183	
184	
185	

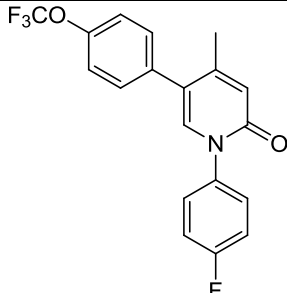
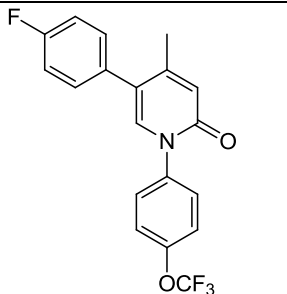
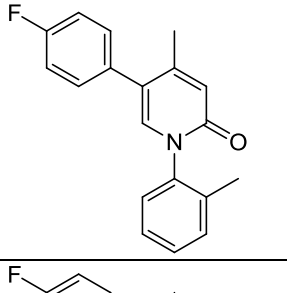
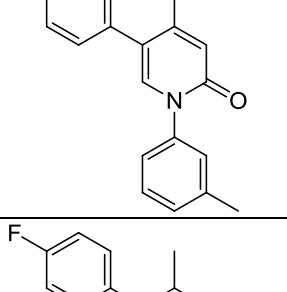
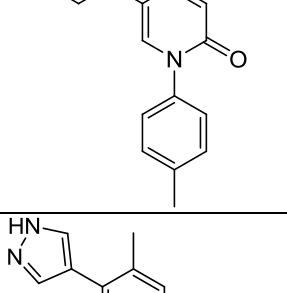
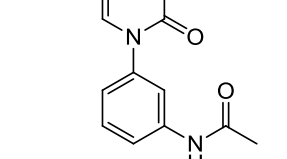
186	
187	
188	
189	
190	
191	

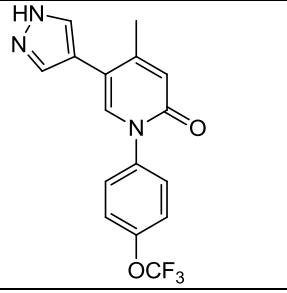
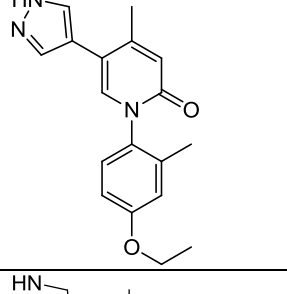
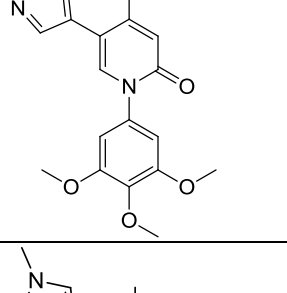
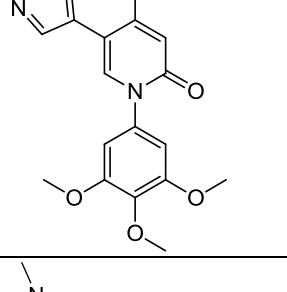
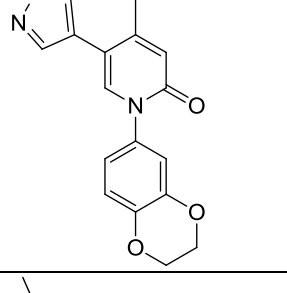
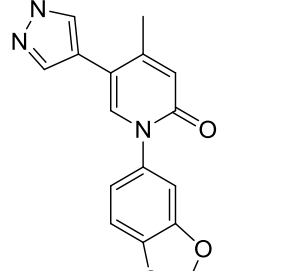


192	 <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3ccc(F)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
193	 <chem>CCOc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3ccc(F)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
194	 <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3cc(F)c(F)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
195	 <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3cc(F)c(Cl)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
196	 <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3cc(F)c(F)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
197	 <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3cc(Cl)c(Cl)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
198	 <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3cc(F)c(Cl)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
199	 <chem>CCc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3ccc(F)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
200	 <chem>CC(C)c1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3ccc(F)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
201	 <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)C=C(C2)c3cc(OC)c(OC)cc3)C4=CC=CC=C4</chem>

202	
203	
204	
205	
206	

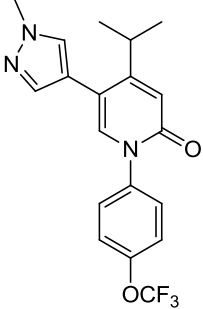
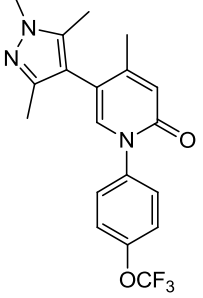
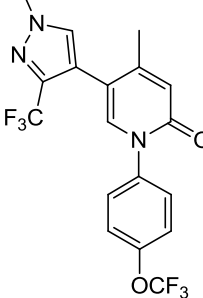
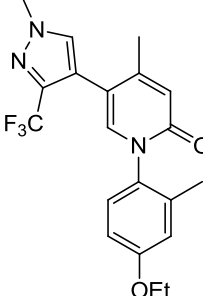
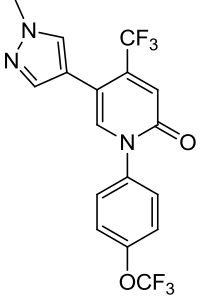
207	
208	
209	
210	
211	

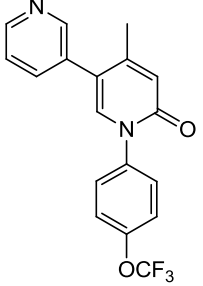
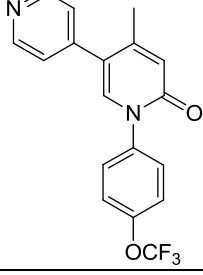
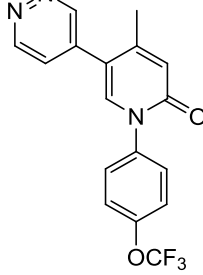
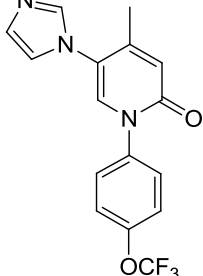
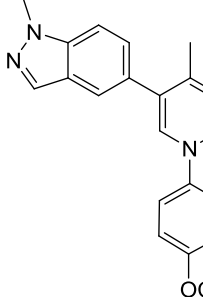
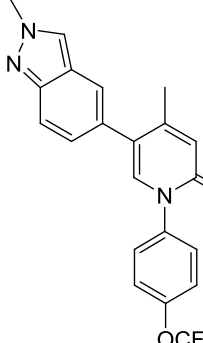
212	
213	
214	
215	
216	
217	

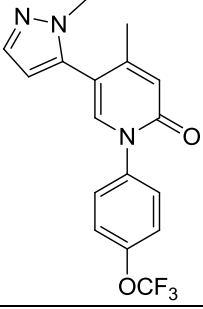
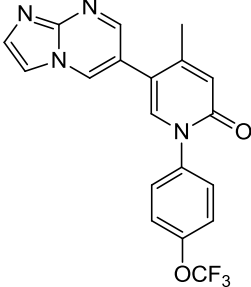
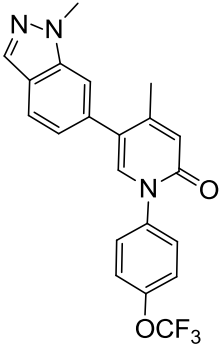
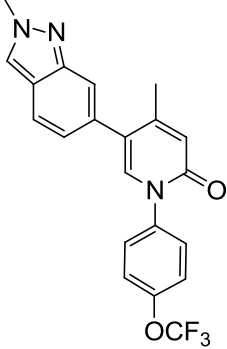
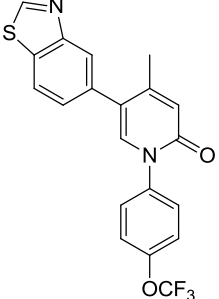
218	
219	
220	
221	
222	
223	

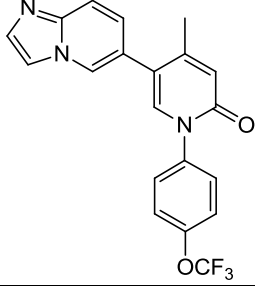
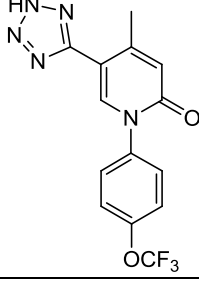
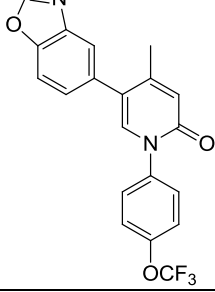
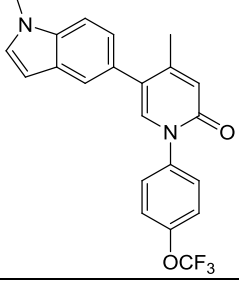
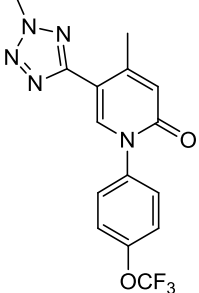
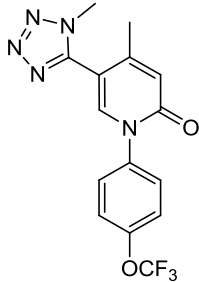
224	
225	
226	
227	
228	
229	

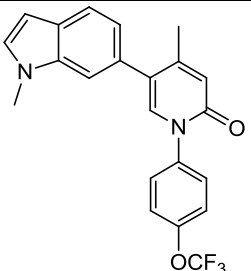
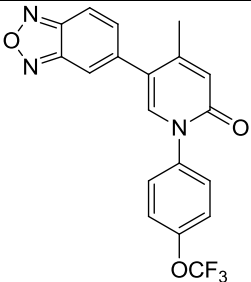
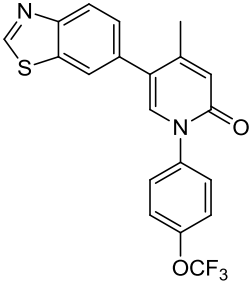
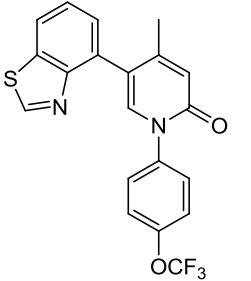
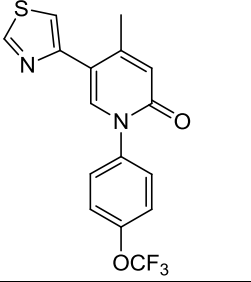
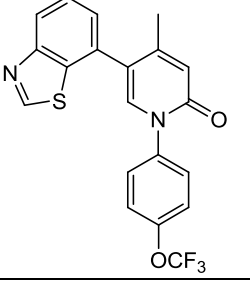
230	
231	
232	
233	
234	
235	

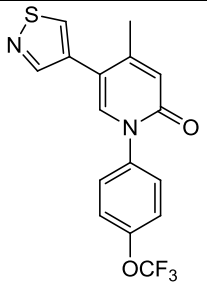
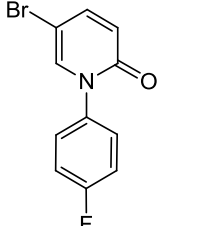
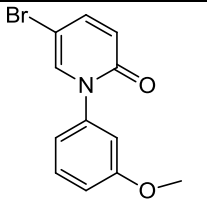
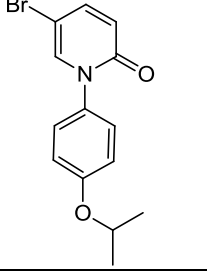
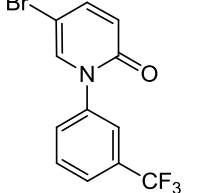
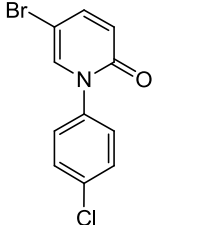
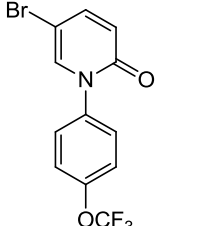
236	
237	
238	
239	
240	

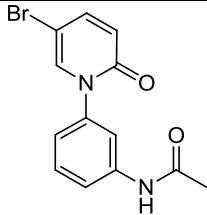
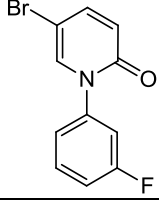
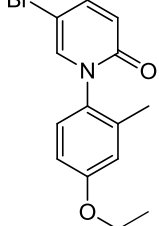
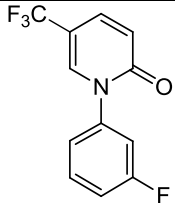
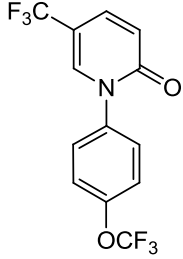
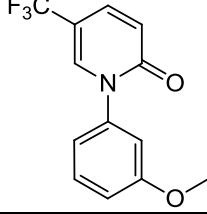
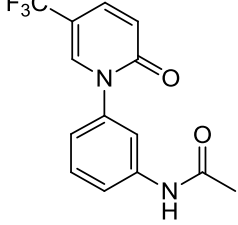
241	
242	
243	
244	
245	
246	

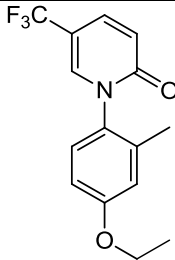
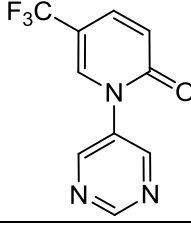
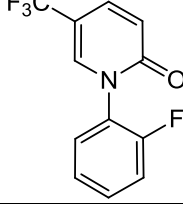
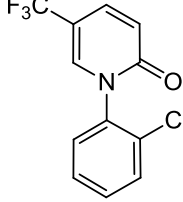
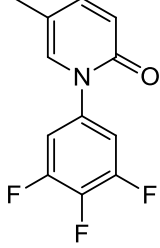
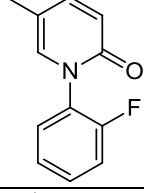
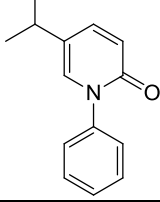
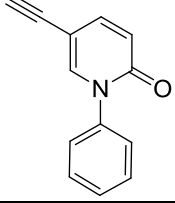
247	
248	
249	
250	
251	

252	
253	
254	
255	
256	
257	

258	
259	
260	
261	
262	
263	

264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	

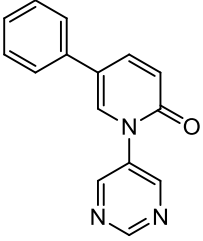
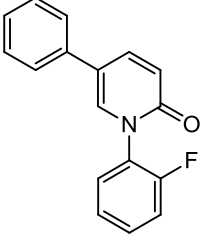
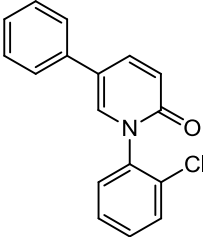
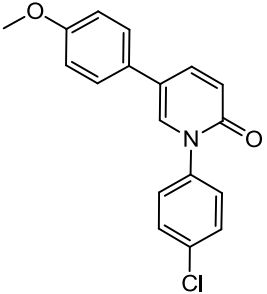
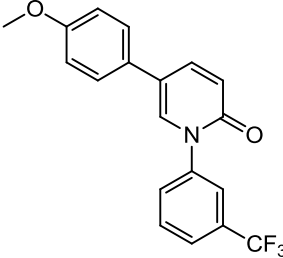
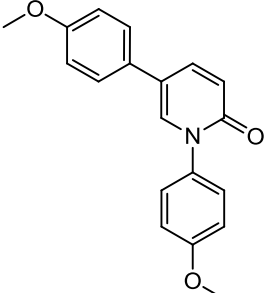
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

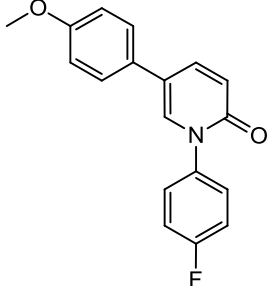
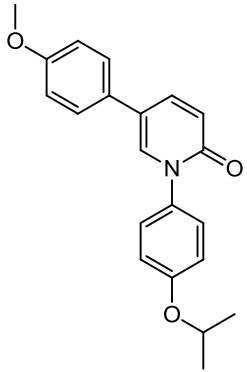
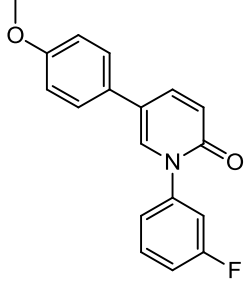
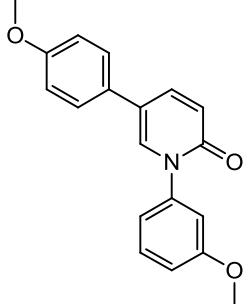
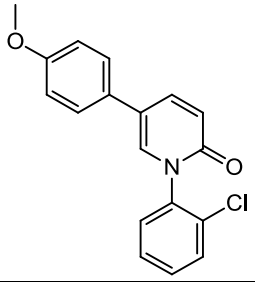
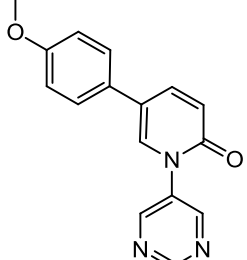
278	
279	
280	
281	
282	
283	
285	
287	

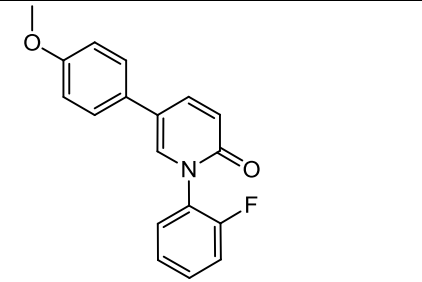
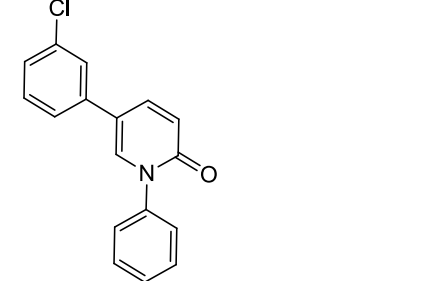
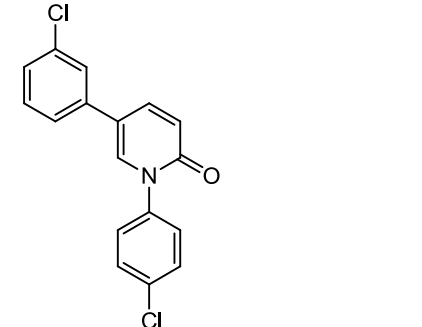
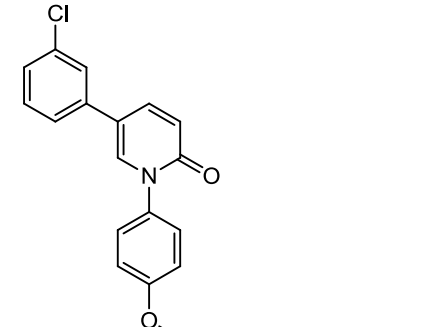
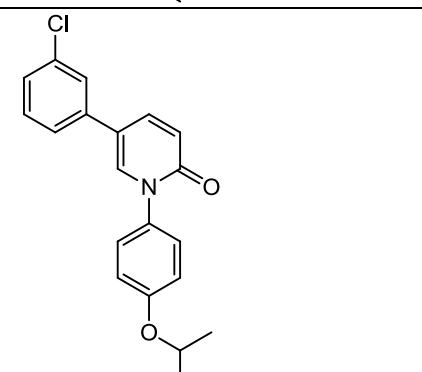


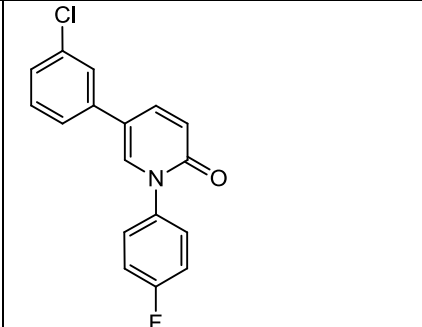
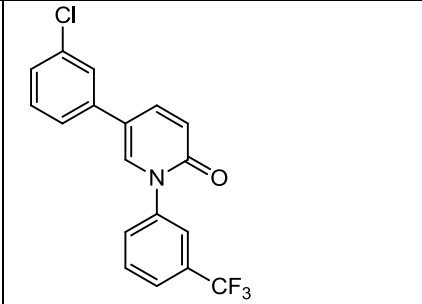
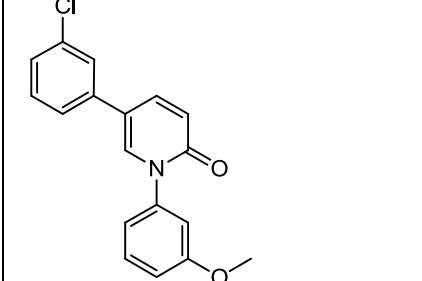
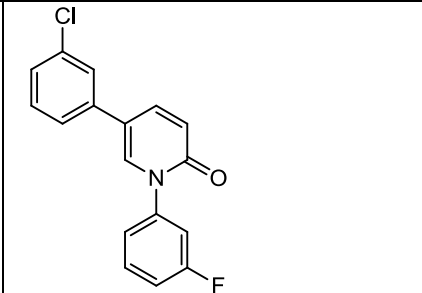
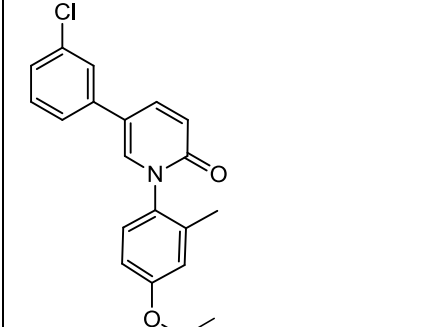
288	
289	
290	
291	
292	
293	

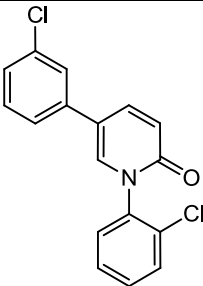
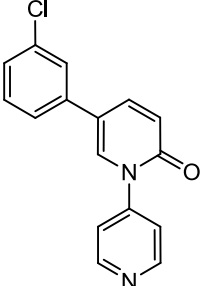
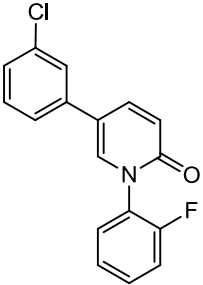
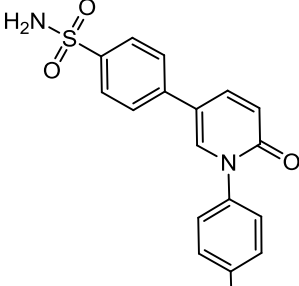
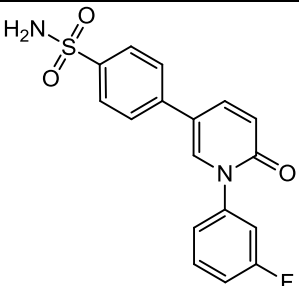
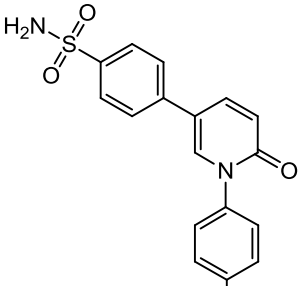
294	
295	
296	
297	
298	
299	

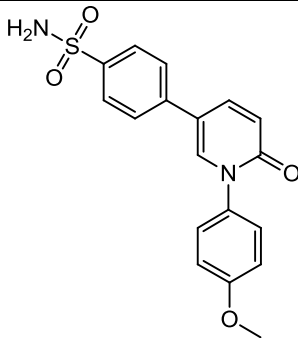
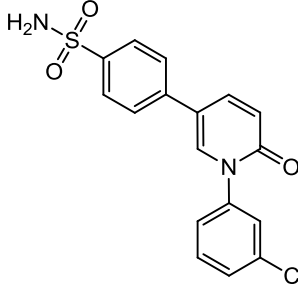
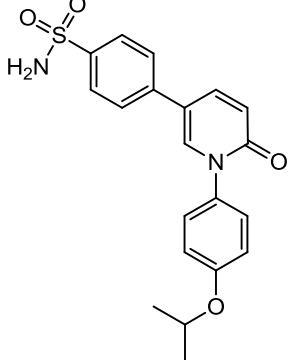
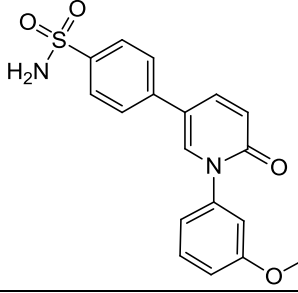
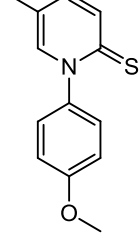
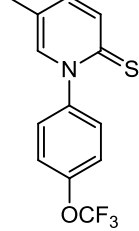
300	
301	
302	
303	
304	
305	

306	
307	
308	
309	
310	
311	

312	
313	
314	
315	
316	

317	
318	
319	
320	
321	

322	
323	
324	
325	
326	
327	

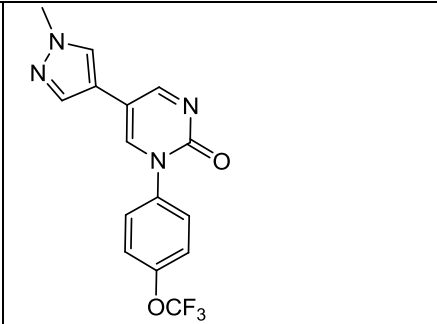
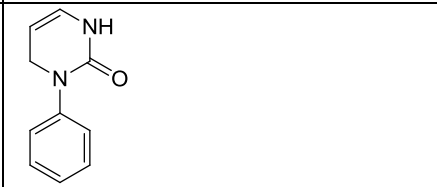
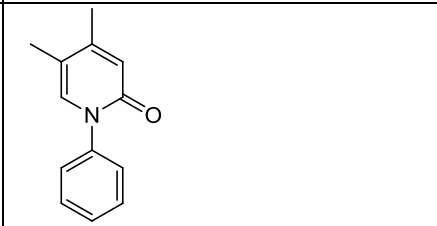
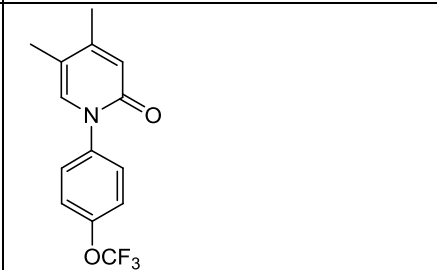
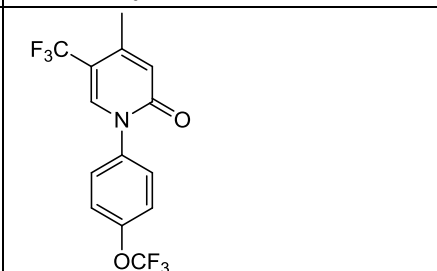
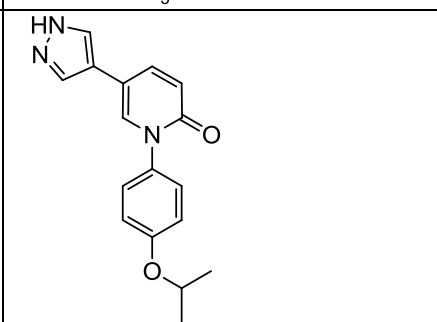
328	
329	
330	
331	
332	
333	

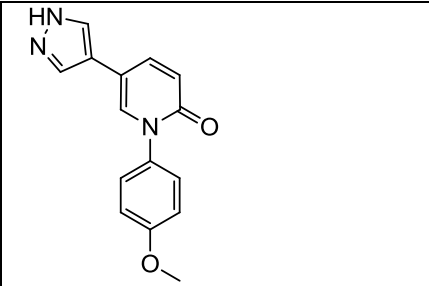
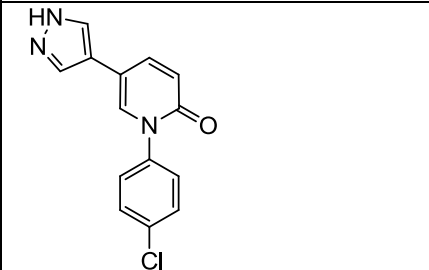
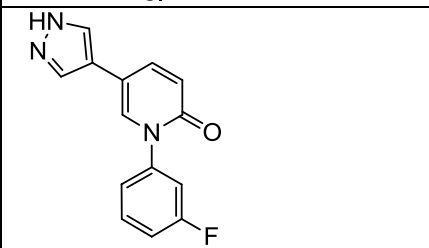
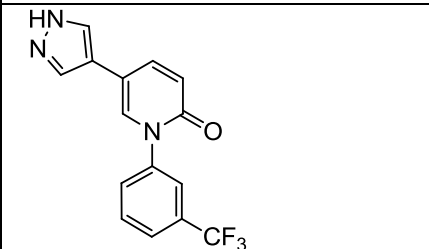
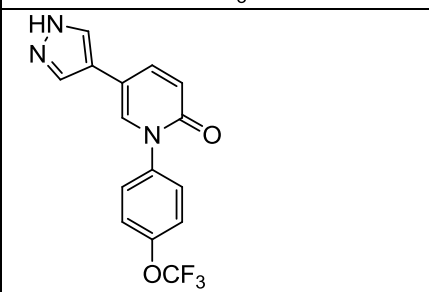
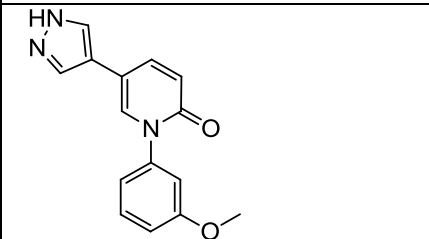
334	
335	
336	
337	
338	
339	
341	
342	

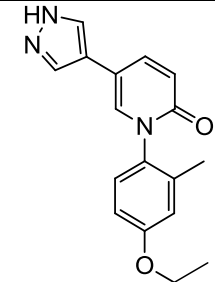
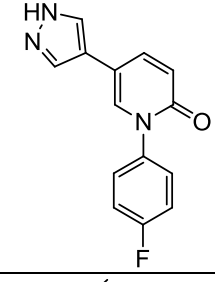
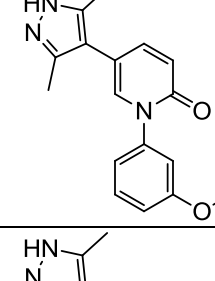
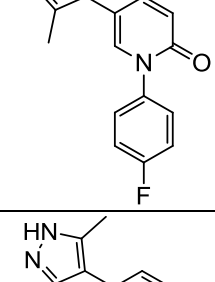
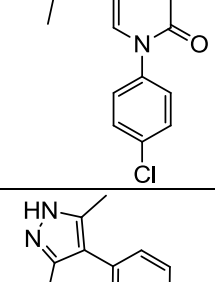
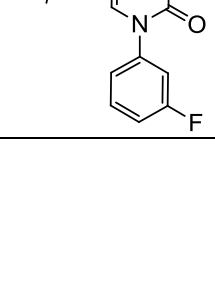
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	

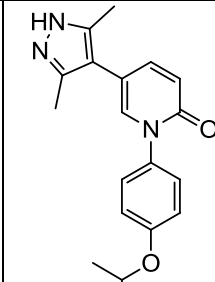
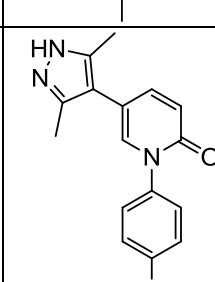
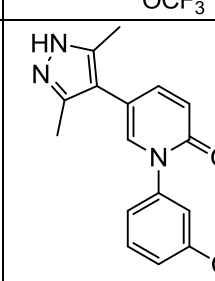
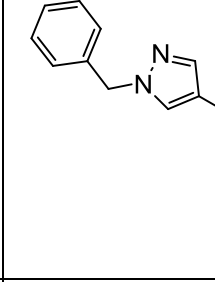
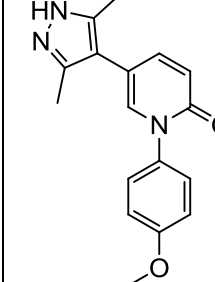
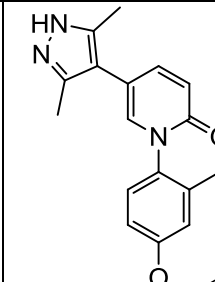
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

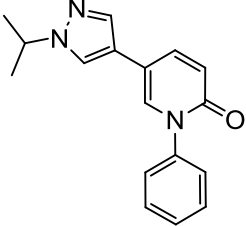
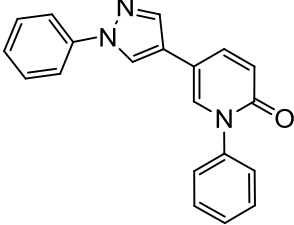
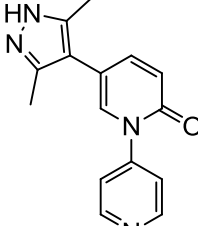
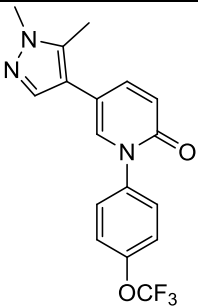
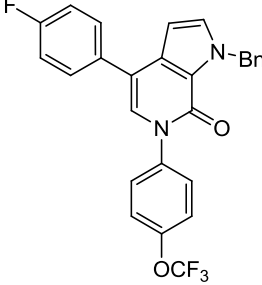
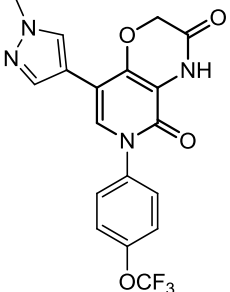
364	
365	
366	
367	
368	
369	

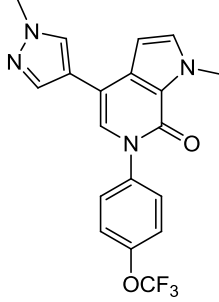
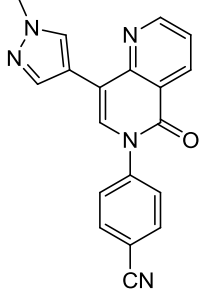
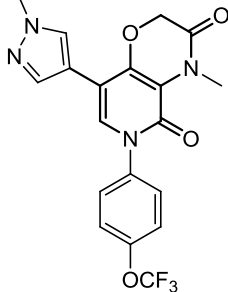
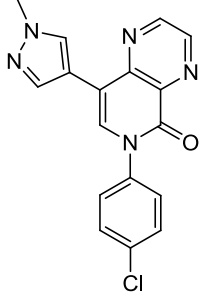
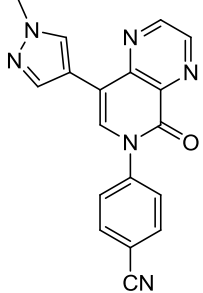
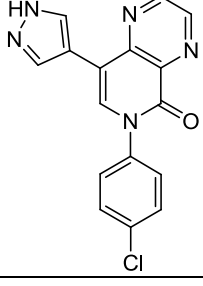
370	
371	
372	
373	
374	
375	

376	
377	
378	
379	
380	
381	

382	
383	
384	
385	
386	
387	

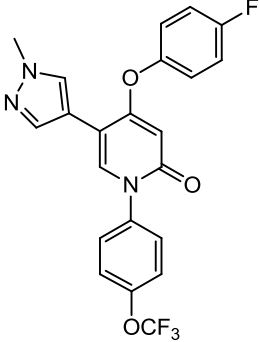
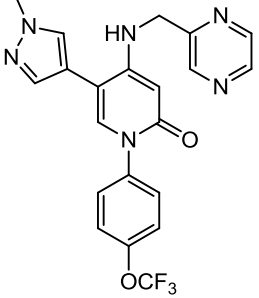
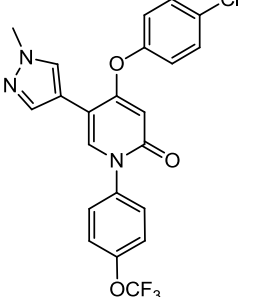
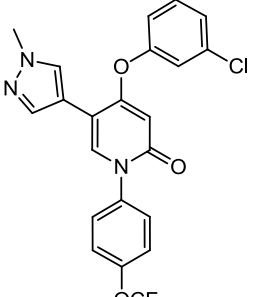
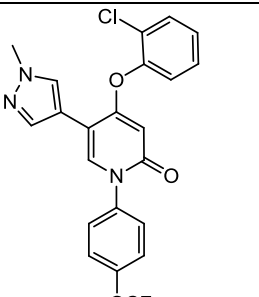


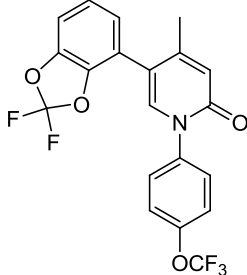
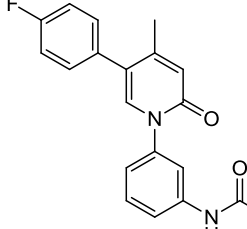
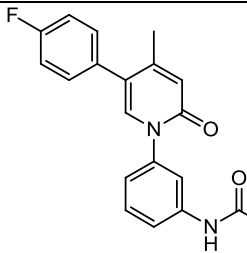
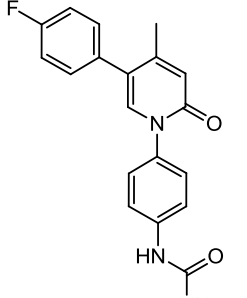
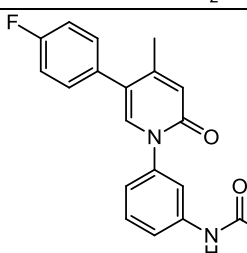
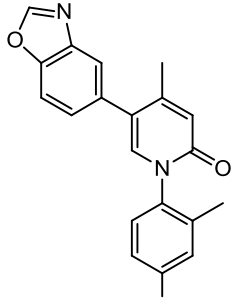
388	
389	
390	
391	
392	
393	

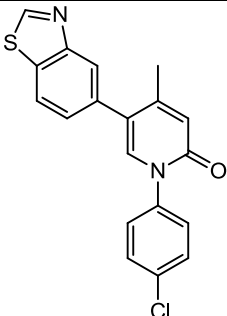
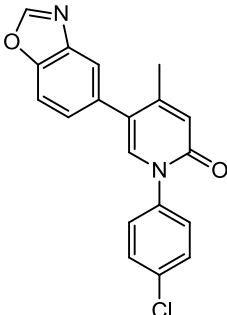
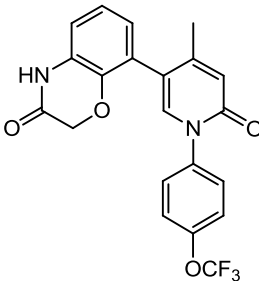
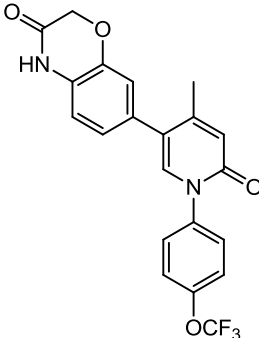
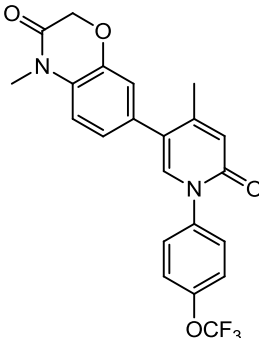
394	
395	
396	
397	
398	
399	

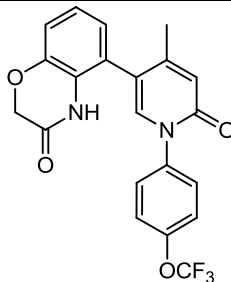
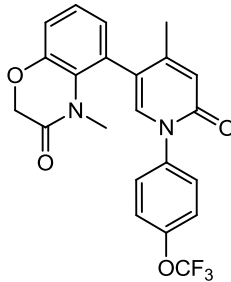
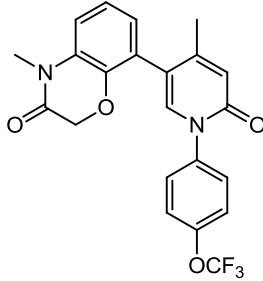
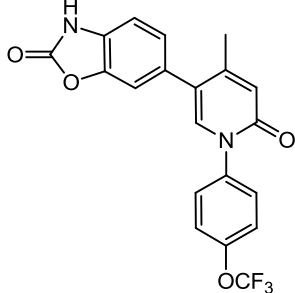
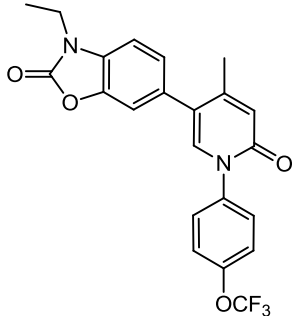
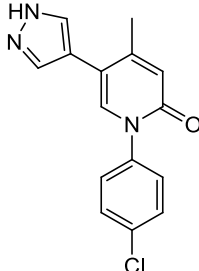
400	
401	
402	
403	
404	

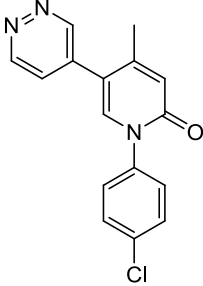
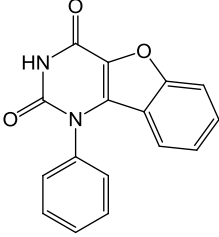
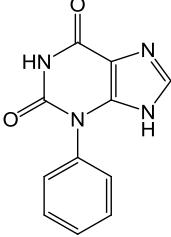
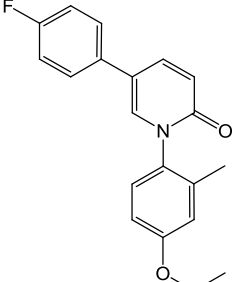
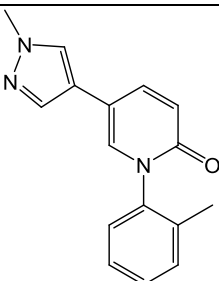
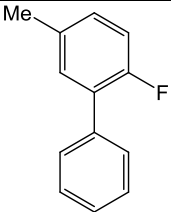
405	
406	
407	
408	
409	

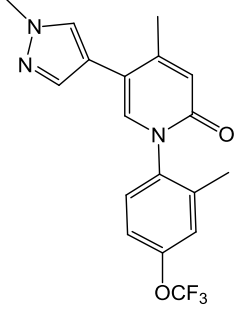
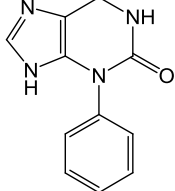
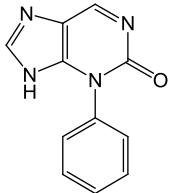
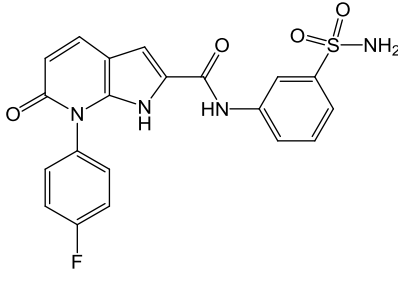
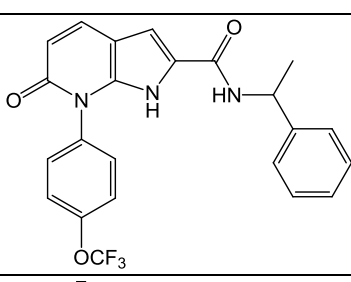
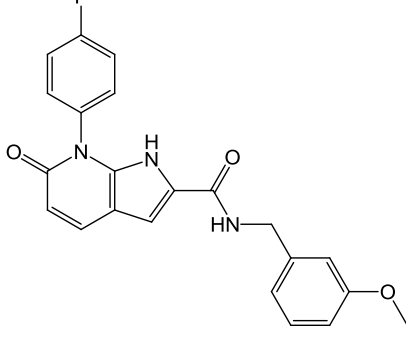
410	
411	
412	
413	
414	

415	
416	
417	
418	
419	
420	

421	
422	
423	
424	
425	

426	
427	
428	
429	
430	
431	

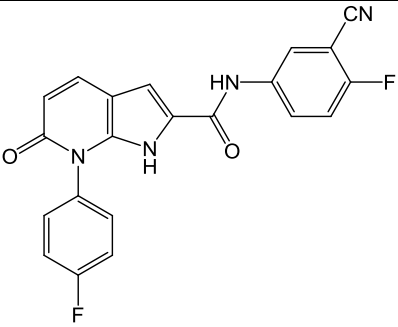
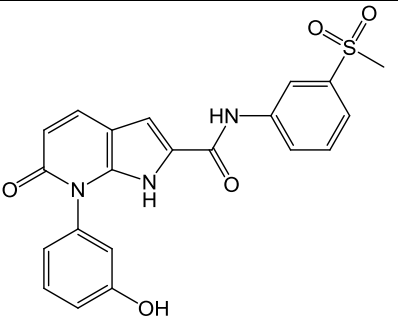
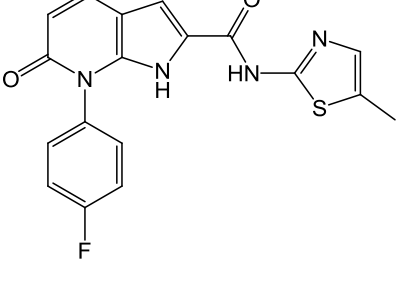
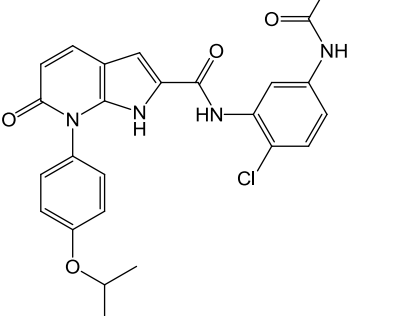
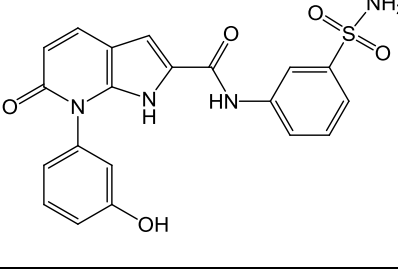
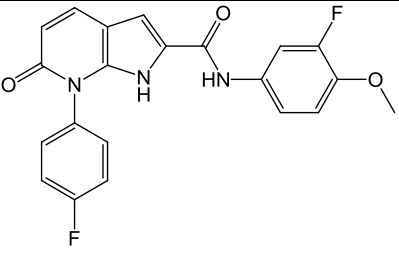
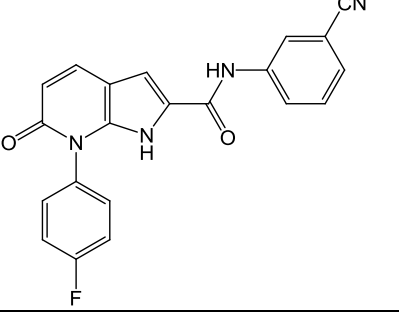
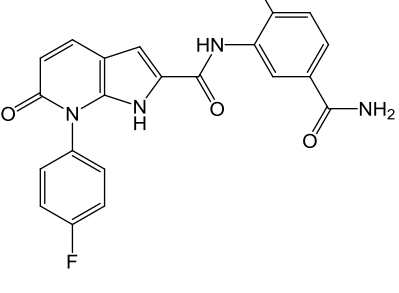
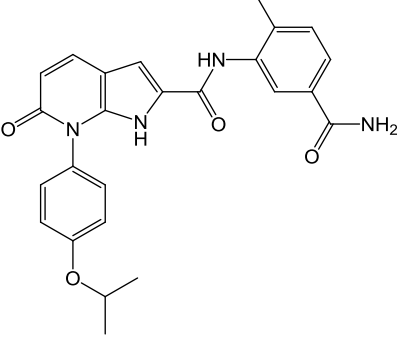
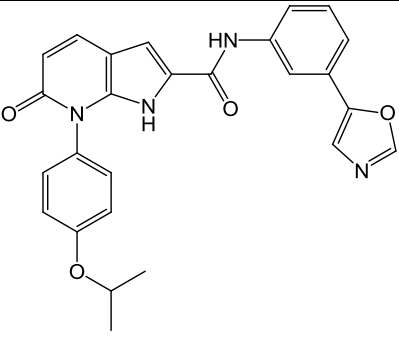
432	
433	
434	
438	
439	
440	

442	
446	
447	
448	
449	
450	

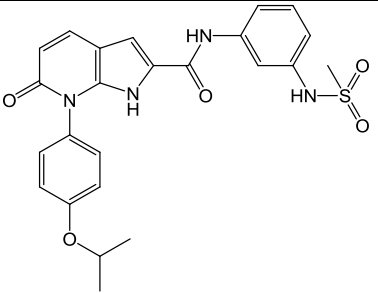
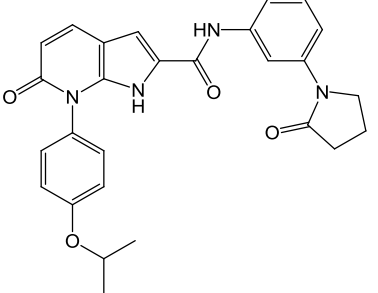
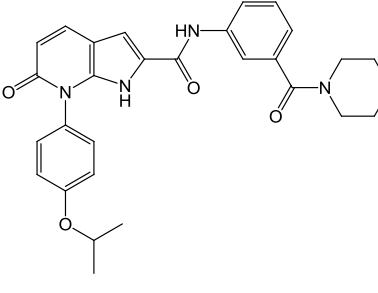
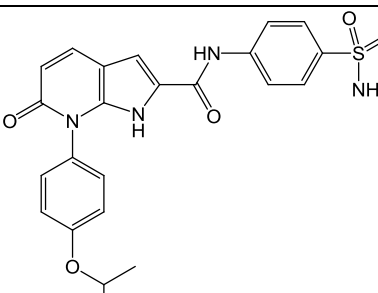
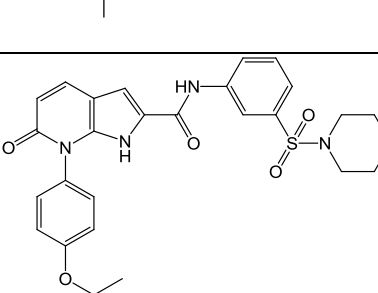
451	
452	
453	
454	
455	

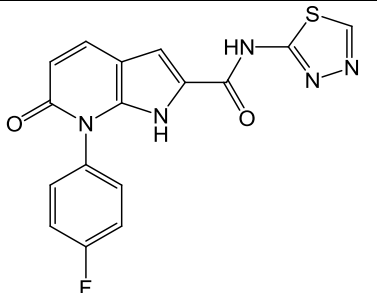
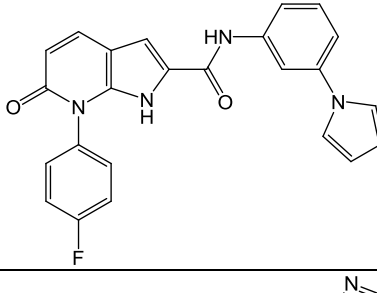
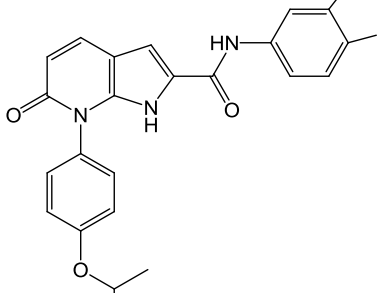
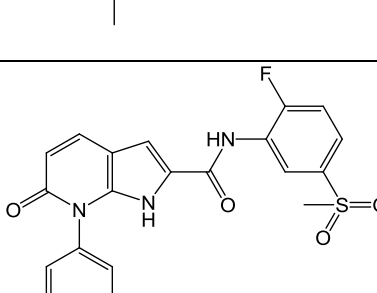
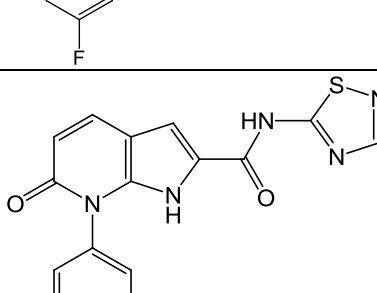
456	
457	
458	
459	
460	
461	

462	
463	
464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	
471	

472	
473	
474	
475	
476	
477	
478	
479	
480	
481	

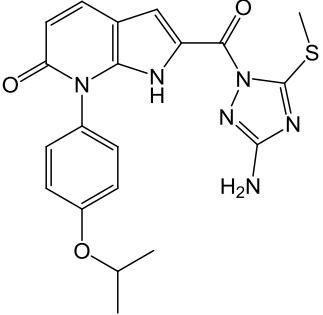
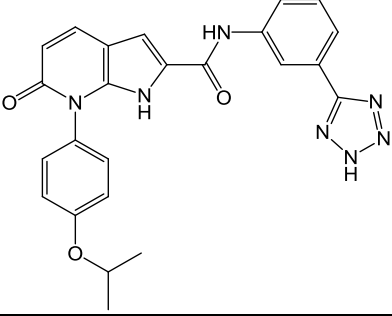
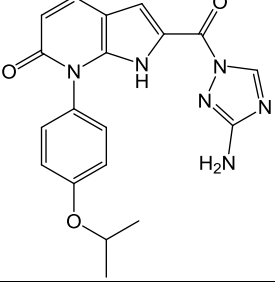
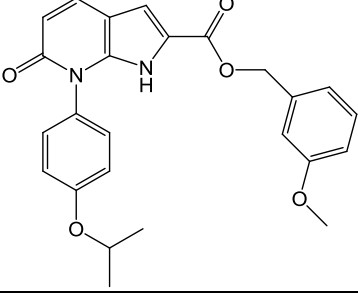
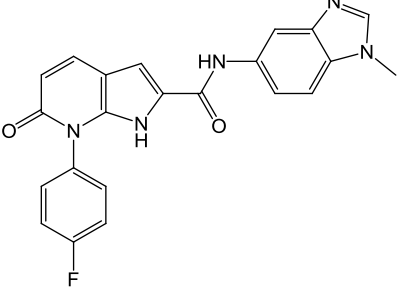
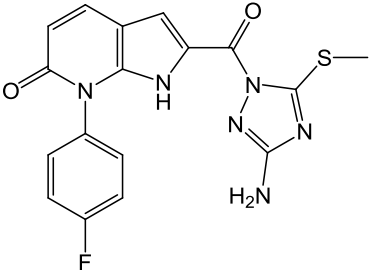
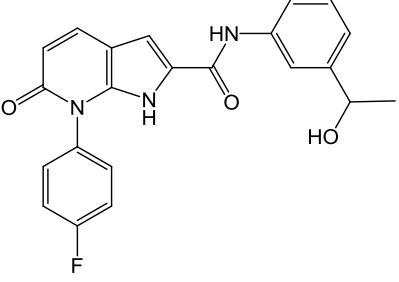
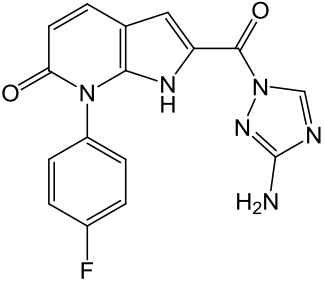
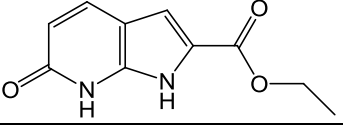
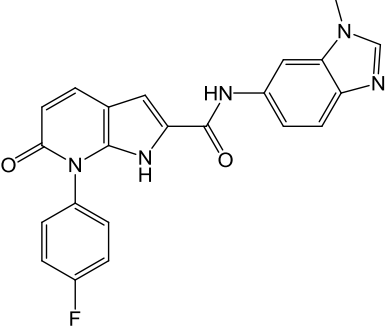
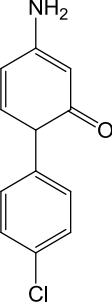
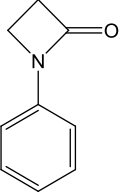
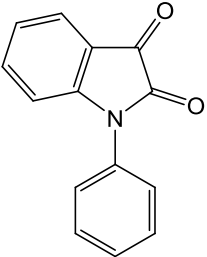


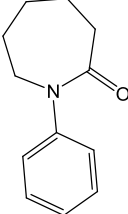
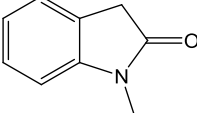
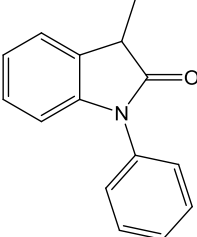
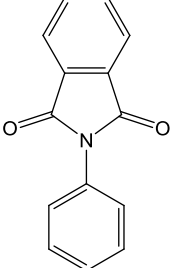
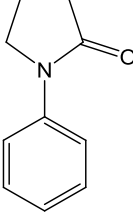
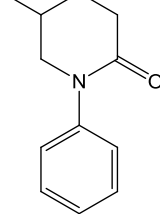
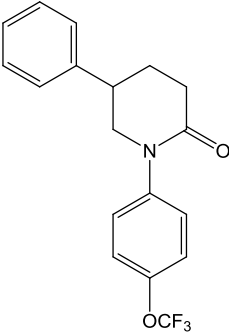
482	
483	
484	
485	
486	

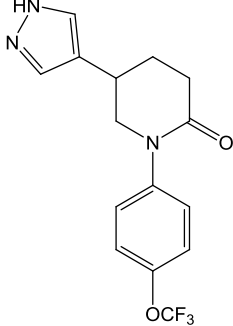
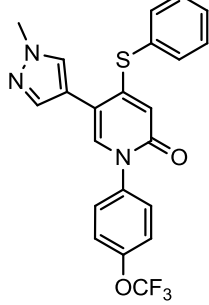
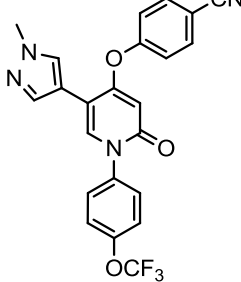
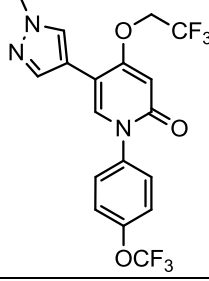
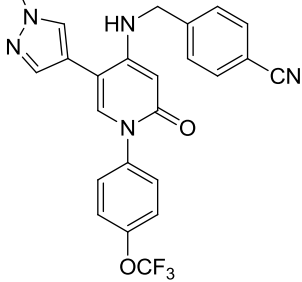
487	
488	
489	
490	
491	

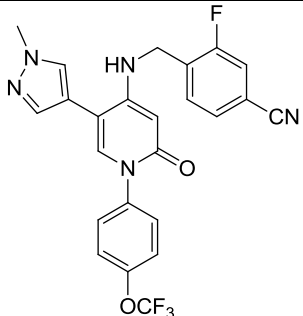
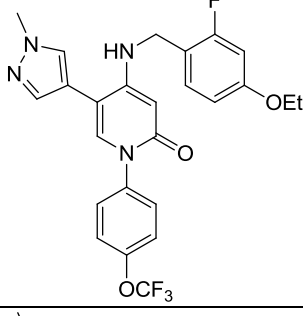
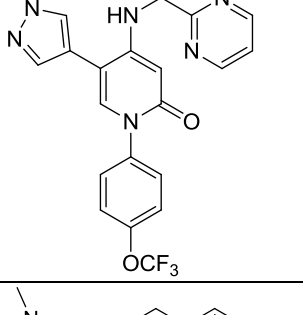
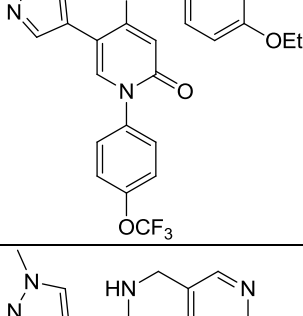
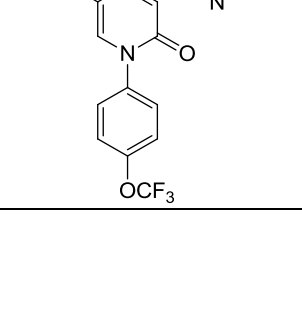
492	
493	
494	
495	
496	

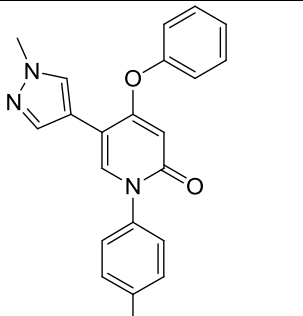
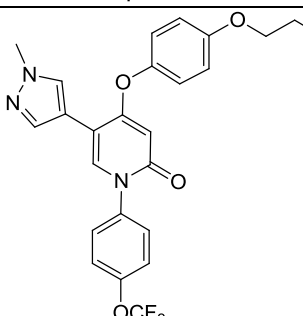
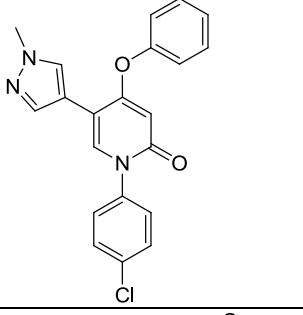
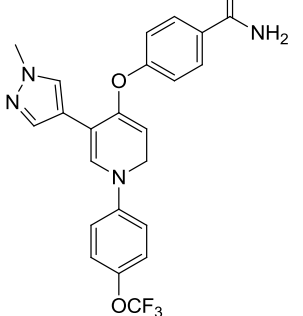
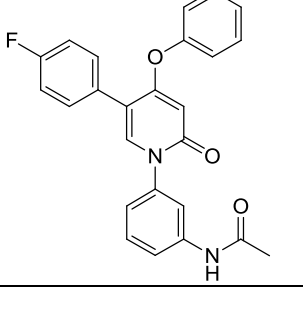
497	
498	
499	
500	
501	

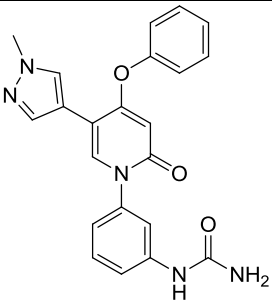
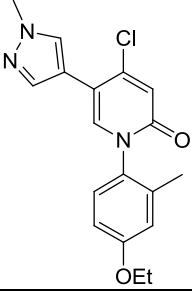
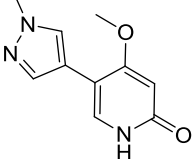
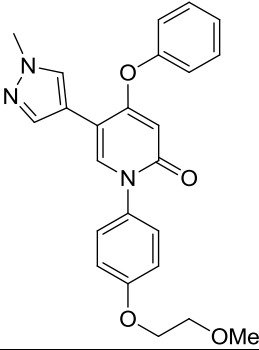
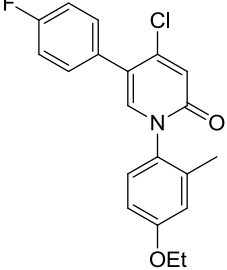
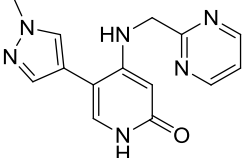
502	
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	
510	
511	
512	
513	
514	

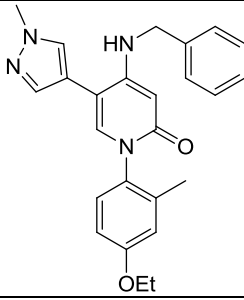
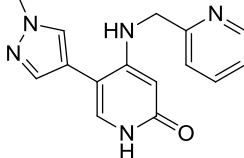
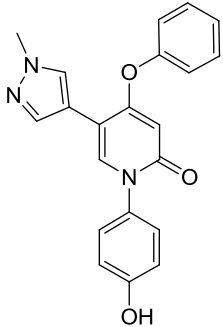
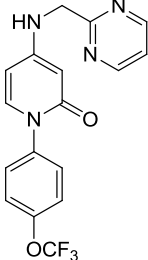
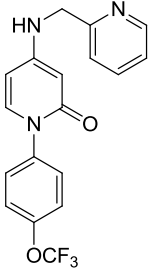
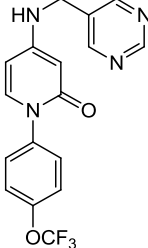
515	
516	
517	
518	
519	
520	 (рацемічна форма Сполук 83/84)
521	

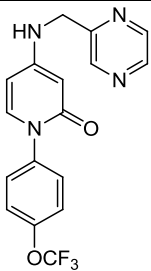
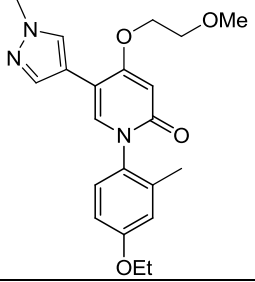
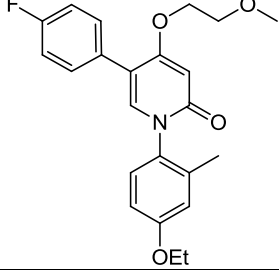
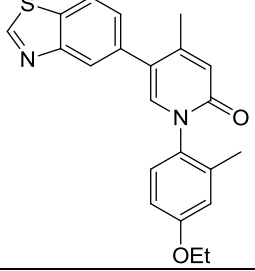
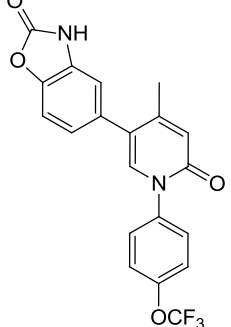
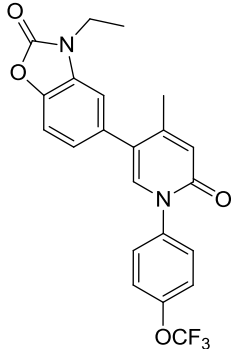
522	
523	
524	
525	
526	

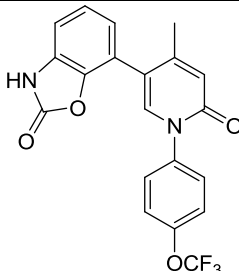
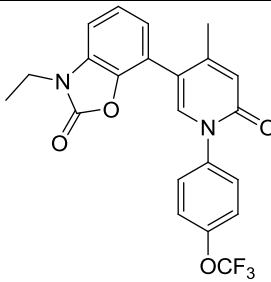
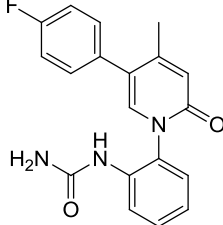
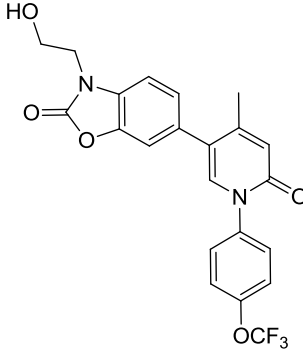
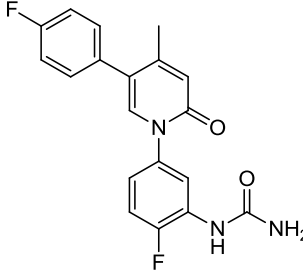
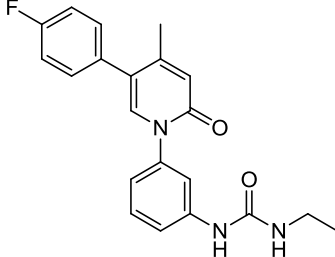
527	
528	
529	
530	
531	

532	
533	
534	
535	
536	

537	
538	
539	
540	
541	
542	

543	
544	
545	
546	
547	
548	

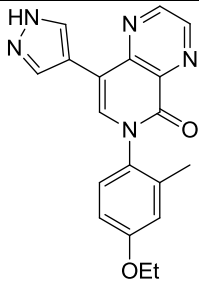
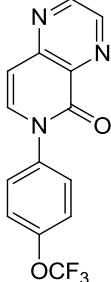
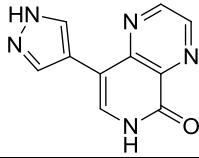
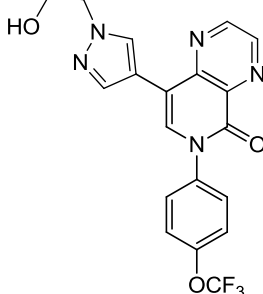
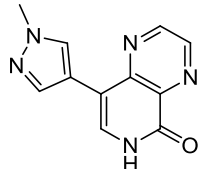
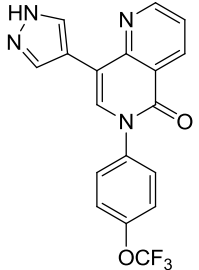
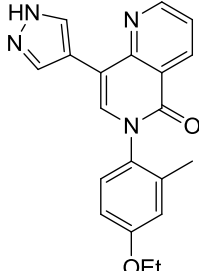
549	
550	
551	
552	
553	
554	

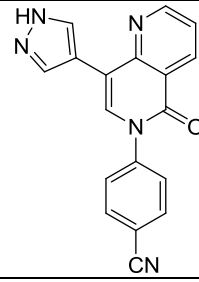
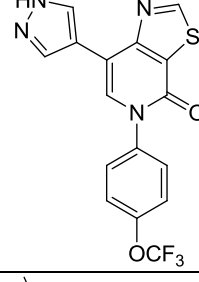
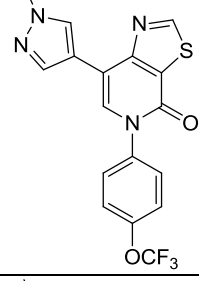
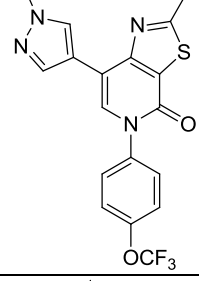
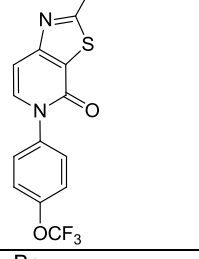
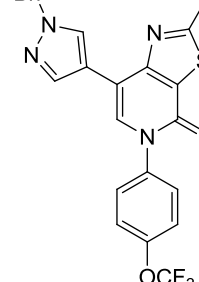
555	
556	
557	
558	
559	
560	

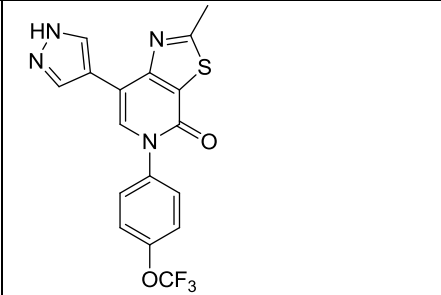
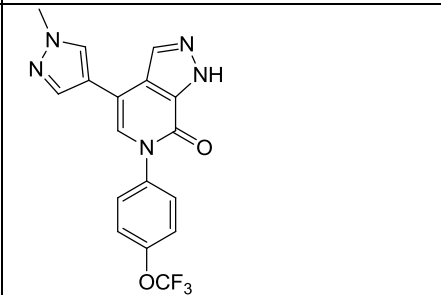
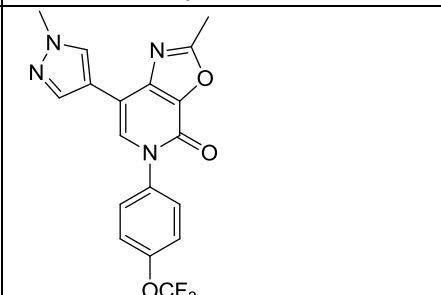
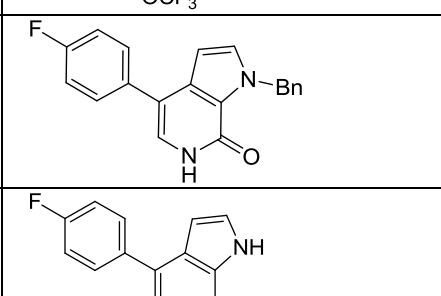
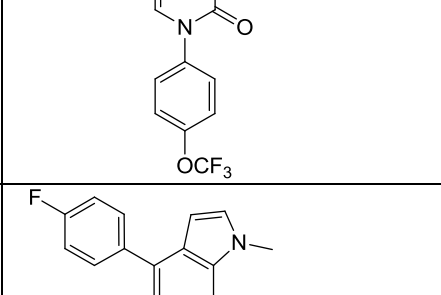
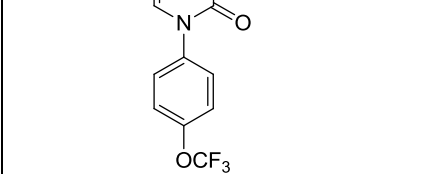
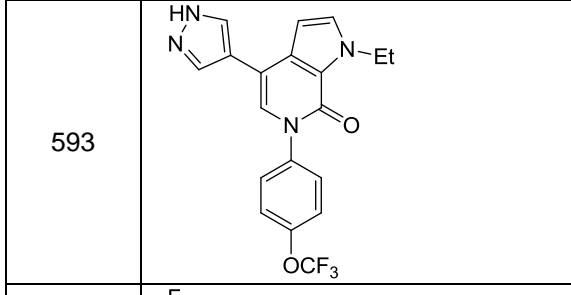
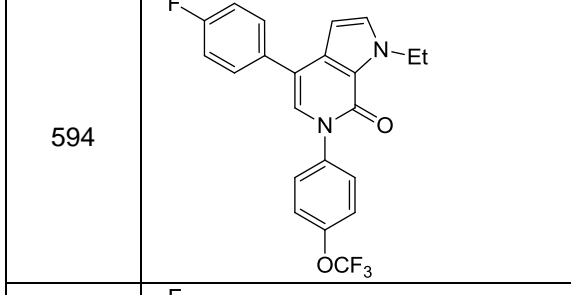
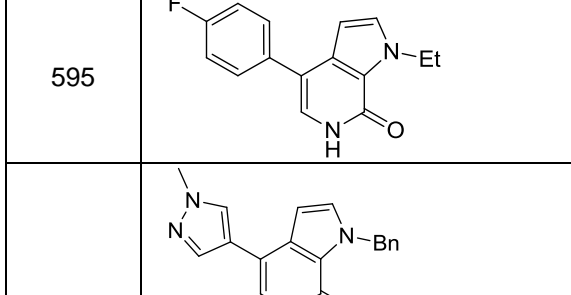
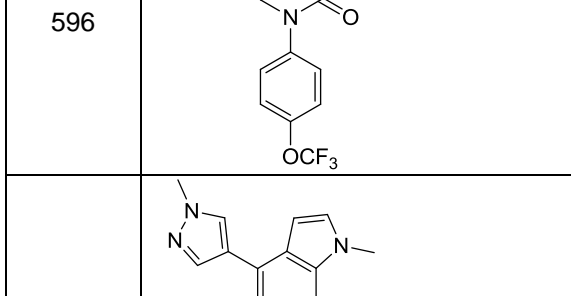
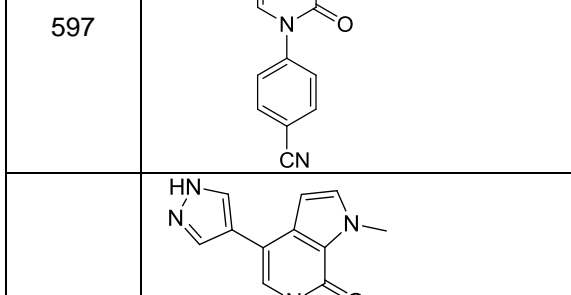
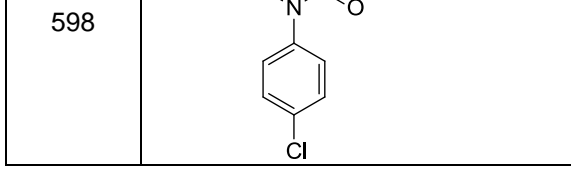
561	
562	
563	
564	
565	
566	
567	

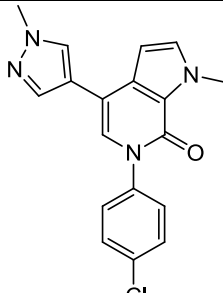
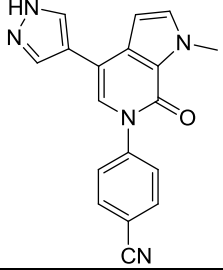
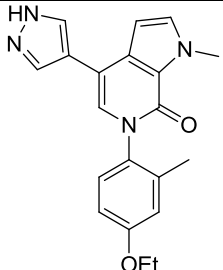
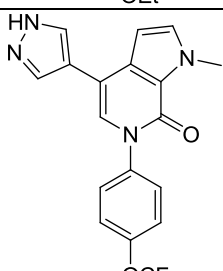
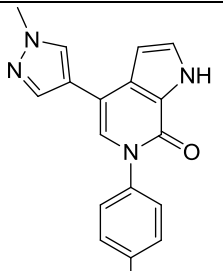
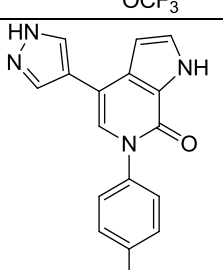
568	
569	
570	
571	
572	
573	

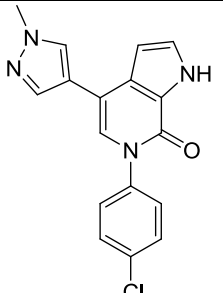
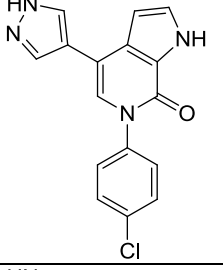
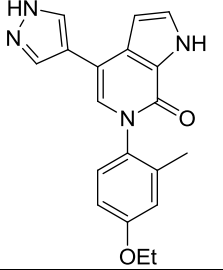
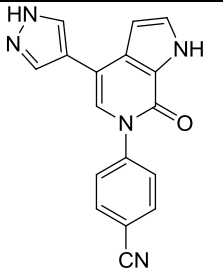
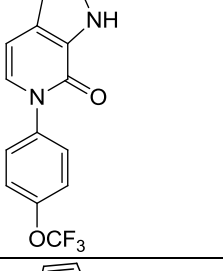
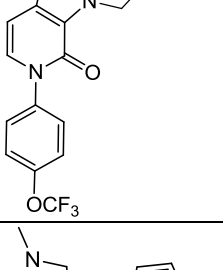
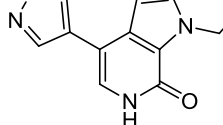


574	
575	
576	
577	
578	
579	
580	

581	
582	
583	
584	
585	
586	

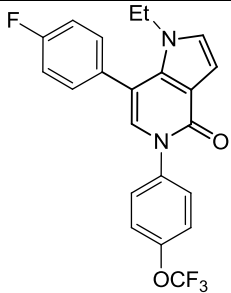
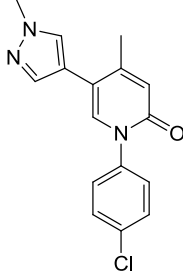
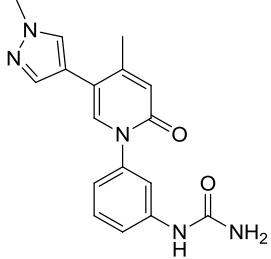
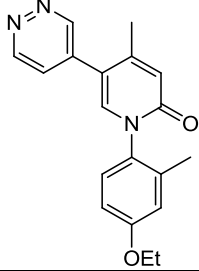
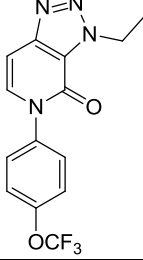
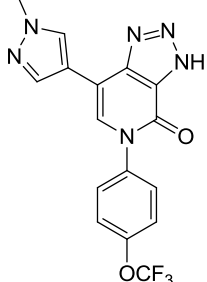
587	
588	
589	
590	
591	
592	
593	
594	
595	
596	
597	
598	

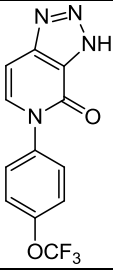
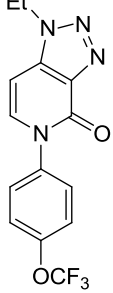
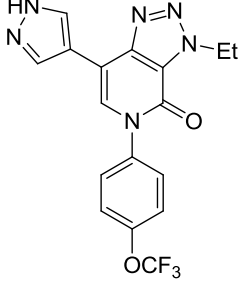
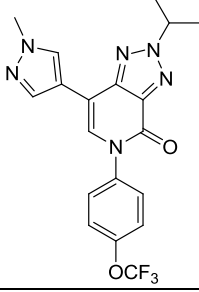
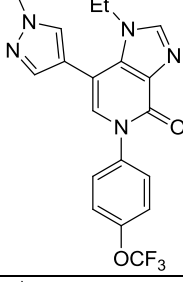
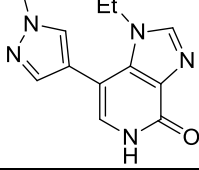
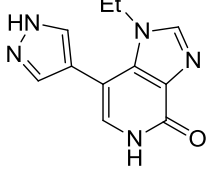
599	
600	
601	
602	
603	
604	

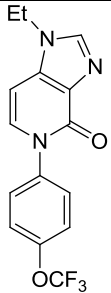
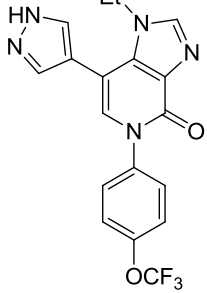
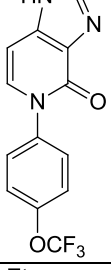
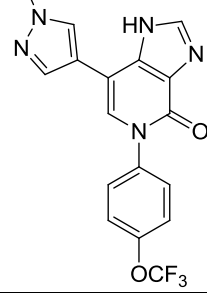
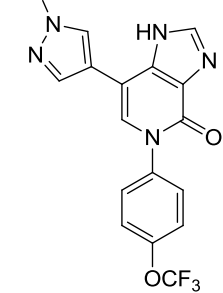
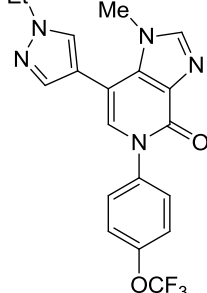
605	
606	
607	
608	
609	
610	
611	

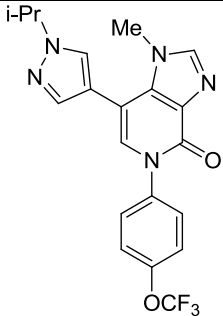
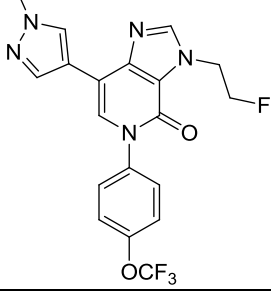
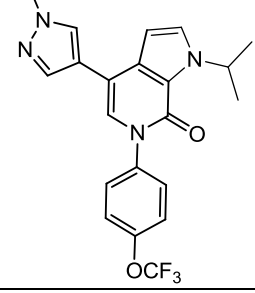
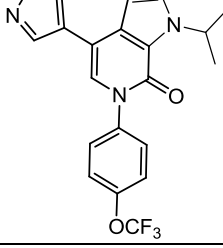
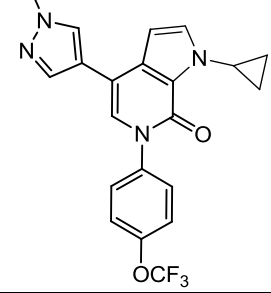
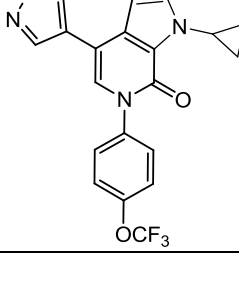
612	
613	
614	
615	
616	
617	
618	

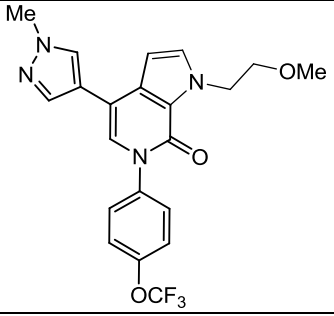
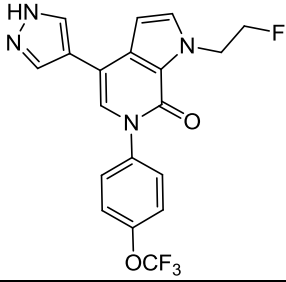
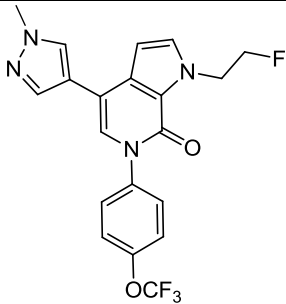
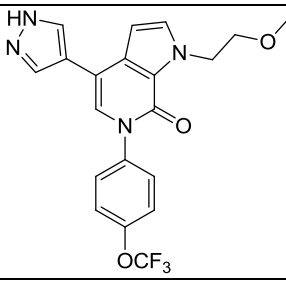
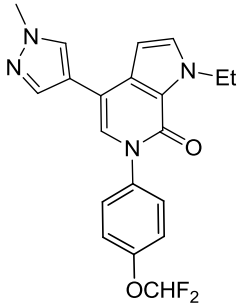
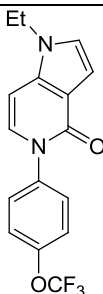
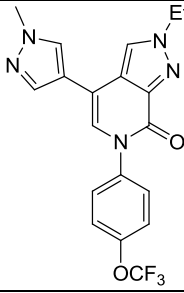
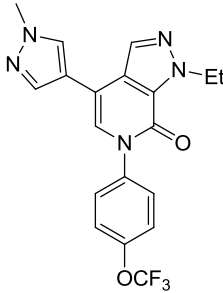
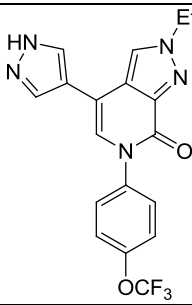
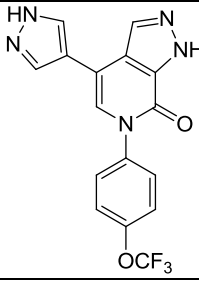
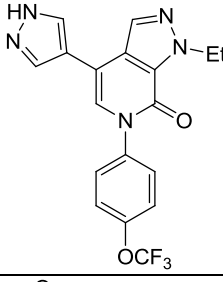
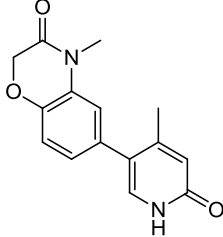
619	
620	
621	
622	
623	
624	
625	

626	
627	
628	
629	
630	
631	

632	
633	
634	
635	
636	
637	
638	

639	
640	
641	
642	
643	
644	

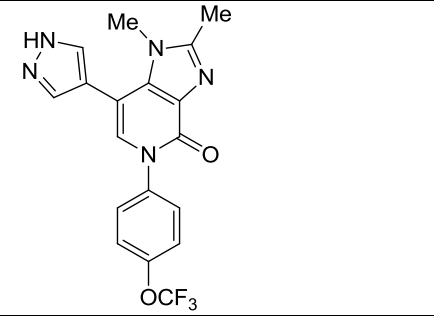
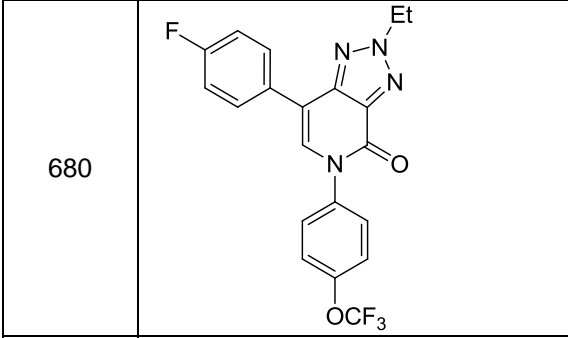
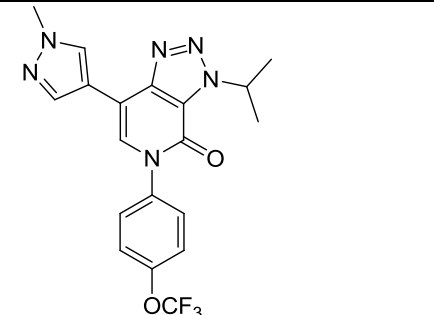
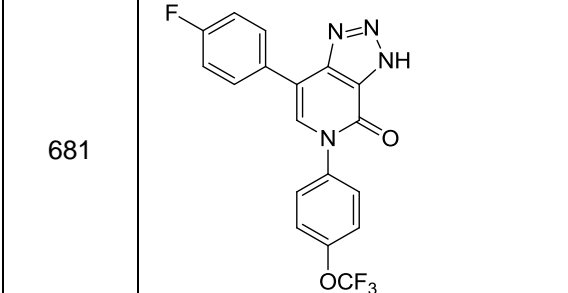
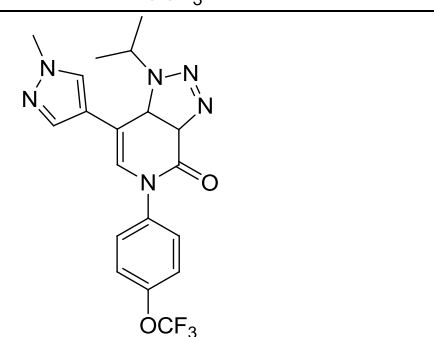
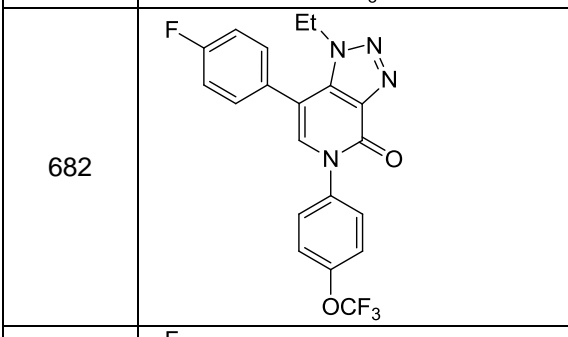
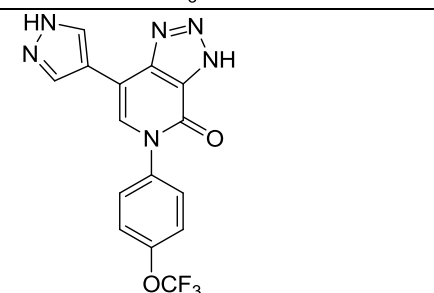
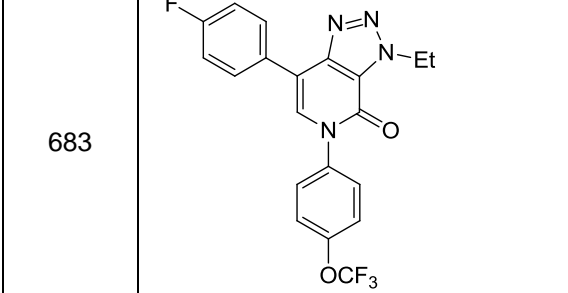
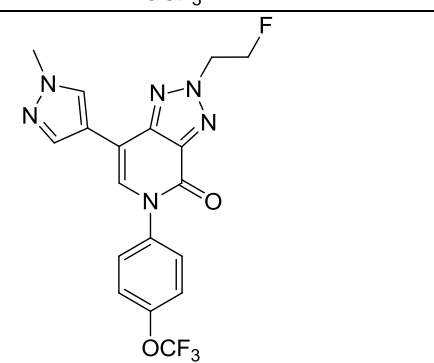
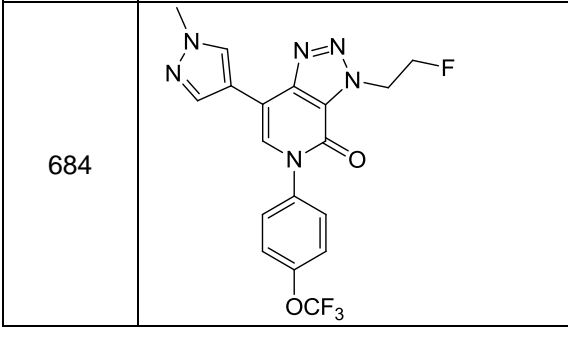
645	
646	
647	
648	
649	
650	

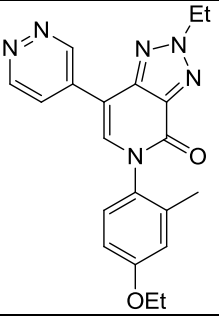
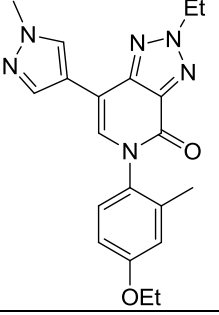
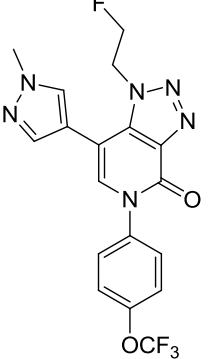
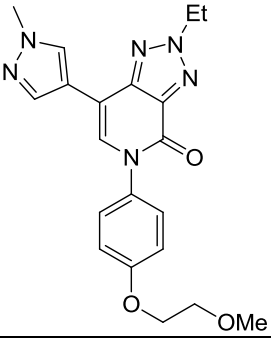
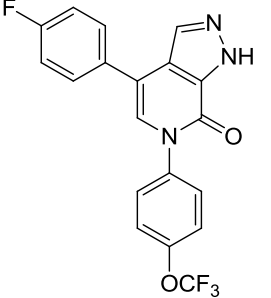
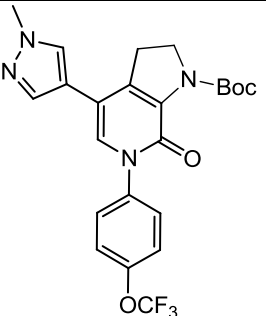
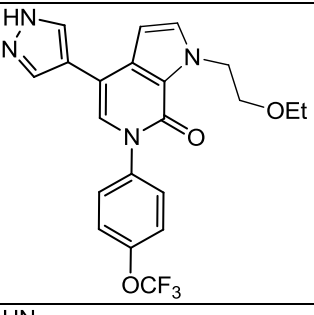
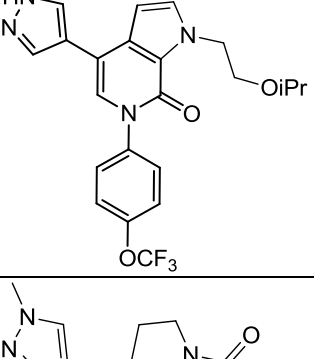
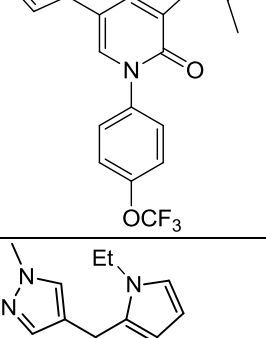
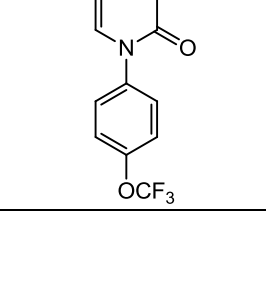
651	
652	
653	
654	
655	
656	
657	
658	
659	
660	
661	
662	

663	
664	
665	
666	
667	
668	
669	

670	
671	
672	
673	
674	



675		680	
676		681	
677		682	
678		683	
679		684	

685	
686	
687	
688	
689	
690	
691	
692	
693	
694	

695	
696	
697	
698	
699	
700	
701	
702	
703	
704	

705	
706	
707	
708	
709	

#### Уведення і фармацевтичні композиції

[0232] Деякі варіанти реалізації даного винаходу включають фармацевтичні композиції, що містять: (а) безпечну і терапевтично ефективну кількість сполуки, описаної в даному документі (включаючи енантіомери, діастереоізомери, таутмери, поліморфи і сольвати), або їх фармацевтично прийнятні солі; і (b) фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їх комбінацію.

[0233] Сполуки вводять в їхньому терапевтично ефективному дозуванні, наприклад, в дозуванні, достатньому для забезпечення лікування хворобливих станів, описаних раніше. Незважаючи на те, що рівні дозувань для людей ще не оптимізовані для сполук згідно із переважними варіантами реалізації даного винаходу, загалом, денна доза для більшості зі сполук, описаних у даному документі становить від приблизно 0,25 мг/кг до приблизно 120 мг/кг маси тіла або більше, від приблизно 0,5 мг/кг або менше до приблизно 70 мг/кг, від приблизно 1,0 мг/кг до приблизно 50 мг/кг маси тіла, або від приблизно 1,5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг маси тіла. Таким чином, для введення суб'єктові вагою 70 кг діапазон дозувань буде становити від приблизно 17 мг на день до приблизно 8000 мг на день, від приблизно 35 мг на день або менше до приблизно 7000 мг на день або більше, від приблизно 70 мг на день до приблизно 6000 мг на день, від приблизно 100 мг на день до приблизно 5000 мг на день або від приблизно 200 мг до приблизно 3000 мг на день. Кількість активної сполуки, що вводиться, буде, природньо, залежати від суб'єкта і хворобливого стану, що підлягає лікуванню, важкості захворювання, способу і режиму введення і рішення лікаря.

[0234] Введення сполук, розкритих у даному документі, або їх фармацевтично прийнятних солей, може бути зроблене будь-яким прийнятним способом введення агентів аналогічного призначення, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, введення перорально, підшкірно, внутрішньовенно, інтраназально, місцево, трансдермально, внутрішньочеревинно, внутрішньом'язово, внутрішньолегенево, вагінально, ректально або внутрішньочиним чином. Пероральне і парентеральне введення є звичайними при лікуванні показань, що відносяться до переважних варіантів реалізації даного винаходу.

[0235] Сполуки, що підходять для застосування, описаного вище, можуть бути приготовлені у фармацевтичних композиціях для застосування для лікування зазначених станів. Використовуються стандартні фармацевтичні методи готування сполук, такі як ті, що розкриті в джерелі Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), повний зміст якого включено за допомогою посилання.

[0236] На додаток до обраних сполук, що підходять для застосування, як описано вище, варіанти реалізації даного винаходу включають композиції, що містять фармацевтично прийнятний носій. Термін «фармацевтично прийнятний носій» при використанні в даному описі означає один або більше сумісних твердих або рідких наповнювачів-розріджувачів або інкапсулюючих речовин, які підходять для введення ссавцеві. Термін «сумісний» при використанні в даному описі означає, що компоненти композиції здатні змішуватися із цільовою сполукою і будь-якою іншою, таким чином, що не існує ніякої взаємодії, яка суттєво знижувала б фармацевтичну ефективність композиції у звичайних випадках застосування. Фармацевтично прийнятні носії повинні, зазвичай, мати досить високу чистоту і досить низьку токсичність, щоб стати придатними для введення, переважно тварині, переважно ссавцеві, що зазнає лікування.

[0237] Деякими прикладами речовин, які можуть служити в якості фармацевтично прийнятних носіїв або їх компонентів, є цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлоза і її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і метилцелюлоза; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; тверді змащувальні речовини, такі як стеаринова кислота і стеарат магнію; сульфат кальцію; рослинні олії, такі як арахісове масло, бавовняне масло, кунжутне масло, маслинове масло, кукурудзяне масло і масло какао; поліоли, такі як пропіленгліколь, гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; альгінова кислота; емульгатори, такі як Твіни; змочувальні агенти, такі як лаурилсульфат натрію; забарвлюючі агенти; ароматизуючі агенти; агенти для таблування, стабілізатори; антиоксиданти; консерванти; апірогена вода; ізотонічний сольовий розчин і фосфатні буферні розчини.

[0238] Вибір фармацевтично прийнятного носія для використання в комбінації із цільовою сполукою в основному визначається тим, як зазначена сполука повинна бути введена.

[0239] Композиції, описані в даному документі, переважно представлені у вигляді одиначної лікарської форми. При використанні в даному описі «одиначна лікарська форма» являє собою композицію, що містить кількість сполуки, яка підходить для введення суб'єктові-тварині, переважно суб'єктові-ссавцеві, в однократній дозі, відповідно до гарної медичної практики (good medical practice). Одержання однократної або одиначної лікарської форми, однак, не означає, що зазначену лікарську форму вводять один раз на день або один раз на курс терапії. Такі лікарські форми розглядаються як передбачувані до введення один, два, три або більше разів на день, і можуть бути введені у вигляді інфузії протягом певного періоду часу (наприклад, від приблизно 30 хвилин до приблизно 2-6 годин), або введені у вигляді безперервної інфузії, і можуть бути дані більш одного разу в ході курсу терапії, хоча і однократне введення конкретно не виключене. Фахівцеві в даній області буде зрозуміло, що зазначена сполука не включає конкретно повний курс терапії, і такі рішення залишаються на розсуд фахівців в області лікування, а не в області готування сполук.

[0240] Композиції, що підходять описаним вище чином, можуть перебувати в будь-якій з численної кількості підходящих форм для різних шляхів уведення, наприклад, для перорального, назального, ректального, місцевого (включаючи трансдермальне), очного, внутрішньомозкового, внутрічерепного, інтратекального, внутрішнартеріального, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або інших парентеральних шляхів уведення. Фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміло, що композиції для перорального і назального введення включають композиції, які вводять шляхом інгаляції, і вони приготовлені з використанням доступних методик. Залежно від конкретного бажаного шляху введення можуть бути використані різноманітні фармацевтично прийнятні носії, добре відомі в даній області техніки. Фармацевтично прийнятні носії містять у собі, наприклад, тверді або рідкі наповнювачі, розріджувачі, гідротропні агенти, поверхнево-активні агенти і інкапсулюючі речовини. Можуть бути включені необов'язкові фармацевтично активні речовини, які по суті не заважають інгібуючій активності сполуки. Кількість носія, використововуваного в комбінації зі сполукою, є достатньою для забезпечення практичної кількості матеріалу для введення на одиначну дозу сполуки. Методи і композиції для приготування лікарських форм, що підходять для застосування в способах, описаних у даному документі, описані в наступних джерелах: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); і Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms

8th Edition (2004), причому зміст усіх із зазначених джерел включений в даний опис за допомогою посилання.

[0241] Можуть бути використані різні пероральні лікарські форми, включаючи тверді форми, як таблетки, капсули, гранули і об'ємні порошки. Таблетки можуть являти собою спресовані подрібнені порошки для таблеток, можуть бути покриті ентросолюбильним покриттям, покриті цукром, покриті плівкою або можуть бути спресовані по декілька, можуть містити підходящі сполучні, змазуючі агенти, розріджувачі, розпушуючі агенти, фарбуючі агенти, ароматизуючі агенти, агенти, що викликають текучість, і агенти, що сприяють плавленню. Рідкі лікарські форми для перорального введення включають водяні розчини, емульсії, суспензії, розчини і/або суспензії, відновлені з нешипучих гранул, і шипучі препарати, відновлені із шипучих гранул, що містять підходящі розчинники, консерванти, емульгуючі агенти, суспендуючі агенти, розріджувачі, підсолоджувачі, агенти, що сприяють плавленню, фарбуючі агенти і ароматизуючі агенти.

[0242] Фармацевтично прийнятні носії, що підходять для готування одиничних лікарських форм для перорального введення, добре відомі в даній області техніки. Таблетки зазвичай містять традиційні фармацевтично сумісні ад'юванти, такі як інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, маніт, лактоза і целюлоза; сполучні, такі як крохмаль, желатин і сахароза; розпушувачі, такі як крохмаль, альгінова кислота і кроскармелоза; змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота і тальк. Для поліпшення характеристик текучості порошкової суміші можуть бути використані речовини, що сприяють ковзанню, такі як діоксид кремнію. Для забезпечення зовнішнього вигляду можуть бути додані фарбуючі агенти, такі як барвники для харчових продуктів, ліків і косметики (FD&C, англ.: food, drugs and cosmetic). Підсолоджувачі і ароматизуючі агенти, такі як аспартам, сахарин, ментол, перцева м'ята і фруктові отдушки, є цінними ад'ювантами для жувальних таблеток. Капсули зазвичай містять один або більше твердих розріджувачів, розкритих вище. Вибір компонентів носіїв залежить від другорядних міркувань, таких як смак, вартість і стабільність при зберіганні, які не є критичними, і може бути легко зроблений фахівцем у даній області техніки.

[0243] Композиції для перорального введення також включають рідкі розчини, емульсії, суспензії і т.п. Фармацевтично прийнятні носії, що підходять для одержання таких композицій, добре відомі в даній області техніки. Типові компоненти носіїв для сиропів, еліксирів, емульсій і суспензій включають етанол, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рідку сахарозу, сорбіт і воду. Для суспензій типові суспендуючі агенти включають метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, АВІЦЕЛ RC-591 (AVICEL RC-591), трагакант і альгінат натрію; типові змочувальні агенти включають лецитин і полісорбат 80; а типові консерванти включають метилпарабен і бензоат натрію. Рідкі композиції для перорального введення можуть також містити один або більше компонентів, таких як підсолоджувачі, ароматизуючі агенти і барвники, описані вище.

[0244] Такі композиції можуть бути також покриті за допомогою традиційних методів, звичайно залежними від рН або часу покриття, такими що цільова сполука вивільняється в шлунково-кишковому тракті в безпосередній близькості від бажаного місцевого застосування або в різний час, щоб пролонгувати бажану дію. Такі лікарські форми зазвичай включають, але не обмежуються ними, один або більше із фталата ацетату целюлози, фталата полівінілацетату, фталата гідроксипропілметилцелюлози, етилцелюлози, покриттів Еудрагіту (Eudragit), восків і шелаку.

[0245] Композиції, описані в даному документі, можуть необов'язково включати інші активні лікарські речовини.

[0246] Інші композиції, що підходять для досягнення системної доставки цільових сполук, включають лікарські форми для сублінгвального, букального і назального введення. Такі композиції зазвичай містять одну або більше розчинних речовин-наповнювачів, таких як сахароза, сорбіт і маніт, і зв'язувальні речовини, такі як аравійська камедь (асасія), мікрокристалічна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза. Також можуть бути включені речовини, що сприяють ковзанню речовини, що змазують, підсолоджувачі, барвники, антиоксиданти і ароматизуючі агенти, розкриті вище.

[0247] Рідку композицію, яка розроблена для місцевого офтальмологічного застосування, готують таким чином, щоб її можна було вводити місцево на око. Комфорт повинен бути максимальним, наскільки це можливо, хоча іноді з міркувань готування (наприклад, стабільності лікарського засобу) може бути необхідно, щоб комфорт виявився менше оптимального. У тому випадку, якщо комфорт не може бути максимізований, рідина повинна бути приготовлена таким чином, щоб така рідина переносилася пацієнтом при місцевому офтальмологічному застосуванні. Крім того, офтальмологічно прийнятна рідина повинна або бути впакована для

однократного застосування, або повинна містити консервант для запобігання забруднення протягом декількох застосувань.

[0248] Розчини або лікарські засоби для офтальмологічного застосування часто готують із використанням фізіологічного розчину в якості основного носія. Офтальмологічні розчини повинні переважно підтримуватися при комфортному рН за допомогою підходящої буферної системи. Сполуки можуть також містити звичайні фармацевтично прийнятні консерванти, стабілізатори і поверхнево-активні речовини.

[0249] Консерванти, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, розкритих у даному документі, включають, але не обмежуються ними, бензалконію хлорид, рідкий дезінфектант без хлору (PHMB), хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенілртути і нітрат фенілртути. Підходящою поверхнево-активною речовиною є, наприклад, Твін 80. Крім того, в офтальмологічних препаратах, розкритих у даному документі, можуть бути використані різні підходящі носії (vehicles). Ці носії включають, але не обмежуються ними, полівініловий спирт, повідон, гідроксипропілметилцелюлозу, поллоксамери, карбоксиметилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу і очищену воду.

[0250] При необхідності або для зручності можуть бути додані регулятори тоничності. Вони включають, але не обмежуються ними, солі, зокрема хлорид натрію, хлорид калію, маніт і гліцерин або будь-який інший офтальмологічно підходящий регулятор тоничності.

[0251] Для регулювання рН можуть бути використані різні буфери і засоби, за умови, що отриманий у результаті препарат буде офтальмологічно прийнятним. Для багатьох композицій рН буде становити від 4 до 9. Відповідно, буфери включають ацетатні буфери, цитратні буфери, фосфатні буфери і боратні буфери. Для регулювання рН цих сполук при необхідності можуть бути використані кислоти або основи.

[0252] У тому ж ключі, офтальмічно прийнятний антиоксидант включає, але не обмежується ними, метабисульфат натрію, тіосульфат натрію, ацетилцистеїн, бутильований гідроксианізол і бутильований гідрокситолуол.

[0253] Іншими допоміжними компонентами, які можуть бути включені в офтальмологічні препарати, є хелатуючі агенти. Підходящим хелатуючим агентом є едетат динатрію, хоча замість нього або в комбінації з ним можуть бути також використані і інші хелатуючі агенти.

[0254] Для місцевого застосування використовують креми, мазі, гелі, розчини або суспензії і т.д., що містять сполуку, розкриті в даному документі. Композиції для місцевого застосування зазвичай можуть містити фармацевтичний носій, співрозчинник, емульгатор, підсилювач проникнення, консервуючу систему і пом'якшуючий засіб.

[0255] Для внутрішньовенного введення сполуки і композиції, що описані в даному документі, можуть бути розчинені або дисперговані у фармацевтично прийнятному розріджувачі, такому як сольовий розчин або розчин декстрази. Підходящі допоміжні речовини можуть бути включені для досягнення бажаного рН, включаючи, але не обмежуючись ними, NaOH, карбонат натрію, ацетат натрію, HCl і лимонну кислоту. У різних варіантах реалізації даного винаходу рН кінцевої композиції становить від 2 до 8 або переважно від 4 до 7. Допоміжні речовини- антиоксиданти, можуть включати бісульфіт натрію, ацетон-бісульфіт натрію, формальдегід натрію, сульфоксилат, тіомочевину і ЕДТА. Інші необмежуючі приклади підходящих допоміжних речовин, які можна виявити в готовій композиції для внутрішньовенного введення, можуть включати фосфати натрію або калію, лимонну кислоту, винну кислоту, желатин і вуглеводи, такі як декстроза, маніт і декстран. Інші прийнятні допоміжні речовини описані в джерелах Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311, і Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332, повний зміст обох з яких включено в даний опис за допомогою посилання. Для забезпечення бактеріостатичного або фунгістатичного розчину також можуть бути включені антимікробні агенти, включаючи, але не обмежуючись ними, нітрат фенілртути, тимеросал, бензетонію хлорид, бензалконію хлорид, фенол, крезол і хлорбутанол.

[0256] Композиції для внутрішньовенного введення можуть бути надані для осіб, що здійснюють догляд, у формі одного або більш твердих речовин, які відновлюють за допомогою підходящого розріджувача, такого як стерильна вода, сольовий розчин або декстроза у воді незадовго до введення. В інших варіантах реалізації даного винаходу зазначені композиції представлені в розчині, готовому для парентерального введення. В інших варіантах реалізації даного винаходу зазначені композиції представлені в розчині, який додатково розбавляють перед введенням. У варіантах реалізації даного винаходу, які включають введення комбінації сполуки, описаної в даному документі, і іншого агента, зазначена комбінація може бути надана особам, що здійснюють догляд у вигляді суміші, або особи, що здійснюють догляд, можуть

змішати зазначені два агенти перед уведенням, або зазначені два агенти можна вводити окремо.

[0257] Фактична доза активних сполук, описаних у даному документі, залежить від конкретної сполуки і від стану, що підлягає лікуванню; вибір підходящої дози перебуває в межах знань фахівця в даній області техніки.

Спосіб лікування

[0258] Деякі варіанти реалізації даного винаходу, описані в даному документі, відносяться до способу лікування фіброзного стану, який може включати введення терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, суб'єктові. Такі способи включають ідентифікацію суб'єкта, як такого що має ризик фіброзного стану або, що має фіброзний стан і введення зазначеному суб'єктові сполуки в ефективній кількості для терапевтичного лікування або профілактичного лікування зазначеного фіброзного стану.

[0259] Терміни «фіброзний стан», «фібропроліферативний стан», «фіброзне захворювання», «фібропроліферативне захворювання», «фіброзний розлад» і «фібропроліферативний розлад» використовуються взаємозамінно для позначення стану, захворювання або розладу, яке характеризується порушенням регуляції проліферації або активності фібробластів і/або аномальним нагромадженням фібронектину і/або патологічного або надмірного нагромадження колагенової тканини. Як правило, будь-яке таке захворювання, розлад або стан піддається лікуванню шляхом уведення сполуки, що має протифіброзну активність. Фіброзні розлади включають, але не обмежуються ними, фіброз легенів, включаючи ідіопатичний фіброз легенів (ІФЛ) і фіброз легенів відомої етіології, фіброз шкіри, фіброз підшлункової залози, фіброз печінки (наприклад, фіброз печінки, пов'язаний із хронічним активним гепатитом) і фіброз нирок.

[0260] У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений суб'єкт являє собою людину.

[0261] Терміни «терапевтично ефективна кількість» при використанні в даному описі відносяться до кількості сполуки, достатній для лікування, поліпшення, уповільнення прогресування, запобігання або зниження ймовірності настання певного захворювання або стану, або достатній для прояву виявленого терапевтичного, профілактичного або інгібуючого ефекту. Даний ефект може бути виявлений, наприклад, за допомогою досліджень, описаних у наступних прикладах. Точна ефективна кількість для суб'єкта буде залежати від маси тіла суб'єкта, розміру і стану здоров'я суб'єкта, характеру і ступеня стану, а також терапевтичних засобів або комбінації терапевтичних засобів, обраних для введення. Терапевтично і профілактично ефективні кількості для даної ситуації можуть бути визначені за допомогою звичайних експериментів, які перебувають у компетенції лікаря-клініциста і можуть бути проведені по його рішенням.

[0262] Для будь-якої сполуки терапевтично або профілактично ефективна кількість може бути спочатку оцінена або в ході досліджень на культурах клітин, наприклад, пухлинних клітинах, або в моделях на тваринах, як правило, на пацюках, мишах, кроликах, собак або свинях. Модель на тваринах може також використовуватися для визначення підходящого діапазону концентрацій і шляхи введення. Така інформація може бути потім використана для визначення підходящих доз і способів їх введення людині.

[0263] Терапевтична/профілактична ефективність і токсичність можуть бути визначені за допомогою стандартних фармацевтичних методик на культурах клітин або експериментальних тварин, наприклад, може бути визначена  $ED_{50}$  (доза, що є терапевтично ефективною для 50 % популяції) і  $LD_{50}$  (доза, що є летальною для 50 % популяції). Співвідношення доз для терапевтичного і токсичного ефектів являє собою терапевтичний індекс, і він може бути виражений у вигляді співвідношення  $ED_{50}/LD_{50}$ . Переважні фармацевтичні композиції, що демонструють високі терапевтичні індекси. Однак фармацевтичні композиції, що демонструють більш низькі терапевтичні індекси, також входять в об'єм даного винаходу. Дані, отримані з досліджень на культурах клітин і досліджень на тваринах, можуть бути використані для визначення діапазону доз для використання людиною. Дозування, що міститься в таких композиціях, переважно перебуває в межах діапазону циркулюючих концентрацій, які включають  $ED_{50}$  з невеликою токсичністю або з відсутністю токсичності. Дозування може варіювати в межах цього діапазону залежно від використовуваної лікарської форми, чутливості пацієнта і шляху введення.

[0264] Точне дозування буде визначено практикуючим лікарем з урахуванням факторів, пов'язаних із суб'єктом, що вимагають лікування. Спосіб застосування і дози коректуються для забезпечення достатніх рівнів активного(их) агента(ів) або для підтримки бажаного ефекту. Фактори, які можуть бути прийняті до уваги, включають важкість хворобливого стану, загальний



стан здоров'я суб'єкта, вік, вагу і стать суб'єкта, харчування, час і частоту введення, комбінація(ії) лікарських засобів, чутливість реакції і толерантність/відповідь на терапію. Фармацевтичні композиції тривалої дії можуть бути введені кожні 3-4 дня, кожний тиждень або раз на два тижні залежно від періоду напіввиведення і швидкості кліренсу конкретної сполуки.

5 [0265] В одному з аспектів даного винаходу лікування стану, описаного в даному документі, приводить до збільшення середнього час виживання популяції суб'єктів, що одержують лікування, у порівнянні із суб'єктами, що не одержують лікування. Переважно середній час виживання збільшується більше ніж приблизно на 30 діб, більш переважно більше ніж  
10 приблизно на 60 діб, більш переважно більш ніж приблизно на 90 діб і ще більш переважно більш ніж приблизно на 120 діб. Збільшення часу виживання популяції може бути визначене за допомогою будь-яких відтворених способів. У переважному аспекті даного винаходу збільшення середнього часу виживання популяції може бути визначене, наприклад, шляхом розрахунків для популяції середньої тривалості виживання після початку лікування активною сполукою. В іншому переважному аспекті даного винаходу збільшення середньої тривалості життя  
15 населення також може бути визначене, наприклад, шляхом розрахунків для популяції середньої тривалості виживання після завершення першого етапу лікування з використанням активної сполуки.

[0266] В іншому аспекті даного винаходу лікування стану, описаного в даному документі, приводить до зниження рівня смертності в популяції суб'єктів, що одержують лікування, у  
20 порівнянні з популяцією суб'єктів, що одержують один носій. В іншому аспекті даного винаходу лікування стану, описаного в даному документі, приводить до зниження рівня смертності в популяції суб'єктів, що одержують лікування, у порівнянні з популяцією, що не одержує лікування. В іншому аспекті даного винаходу лікування стану, описаного в даному документі, приводить до зниження рівня смертності в популяції суб'єктів, що одержують лікування, у  
25 порівнянні з популяцією, що одержують монотерапію лікарським засобом, який не є сполукою згідно з варіантами реалізації даного винаходу або її фармацевтично прийнятною сіллю, метаболітом, аналогом або його похідним. Переважно смертність знижується більш ніж приблизно на 2 %, більш переважно більше ніж приблизно на 5 %, більш переважно більше ніж приблизно на 10 % і найбільш переважно більше ніж приблизно на 25 %. У переважному аспекті даного винаходу зниження рівня смертності в популяції суб'єктів, що одержують лікування, може бути визначене за допомогою будь-яких відтворених способів. В іншому переважному  
30 аспекті даного винаходу зниження рівня смертності в популяції може бути визначене, наприклад, шляхом розрахунків для популяції середньої кількості пов'язаних із захворюванням смертей в одиницю часу після початку лікування з використанням активної сполуки. В іншому переважному аспекті даного винаходу зниження рівня смертності в популяції також може бути визначене, наприклад, шляхом розрахунків для популяції середньої кількості пов'язаних із захворюванням смертей в одиницю часу після завершення першого етапу лікування активною  
35 сполукою.

[0267] В іншому аспекті даного винаходу лікування стану, описаного в даному документі, приводить до зниження швидкості проліферації клітин. Переважно після лікування швидкість проліферації клітин знижується щонайменше приблизно на 5 %, більш переважно щонайменше  
40 приблизно на 10 %, більш переважно щонайменше приблизно на 20 %, більш переважно щонайменше приблизно на 30 %, більш переважно щонайменше приблизно на 40 %, більш переважно щонайменше приблизно на 50 %, ще більш переважно щонайменше приблизно на  
45 60 % і найбільш переважно щонайменше приблизно на 75 %. Швидкість проліферації клітин може бути визначена за допомогою будь-яких відтворених способів визначення. У переважному аспекті даного винаходу швидкість проліферації клітин визначають, наприклад, шляхом визначення кількості клітин, що діляться, у зразку тканини в одиницю часу.

[0268] В іншому аспекті даного винаходу лікування стану, описаного в даному документі, приводить до зниження частки проліферуючих клітин. Переважно після лікування частки проліферуючих клітин знижується щонайменше приблизно на 5 %, більш переважно щонайменше  
50 щонайменше приблизно на 10 %, більш переважно щонайменше приблизно на 20 %, більш переважно щонайменше приблизно на 30 %, більш переважно щонайменше приблизно на 40 %; більш переважно щонайменше приблизно на 50 %, ще більш переважно щонайменше  
55 приблизно на 60 % і найбільш переважно щонайменше приблизно на 75 %. Частка проліферуючих клітин може бути визначена за допомогою будь-яких відтворених способів визначення. У переважному аспекті даного винаходу частки проліферуючих клітин визнача, наприклад, шляхом визначення кількості клітин, що діляться відносно кількості клітин, що не діляться. В іншому переважному аспекті даного винаходу частка проліферуючих клітин  
60 еквівалентна міотичному індексу.

[0269] В іншому аспекті лікування стану, описаного в даному документі, приводить до зменшення розміру області або зони проліферації клітин. Переважно після лікування розмір області або зони проліферації клітин зменшується становить щонайменше на 5 % по відношенню до його розміру до лікування, більш переважно зменшується щонайменше приблизно на 10 %, більш переважно зменшується щонайменше приблизно на 20 %, більш переважно зменшується щонайменше приблизно на 30 %, більш переважно зменшується щонайменше приблизно на 40 %, більш переважно зменшується щонайменше приблизно на 50 %, ще більш переважно зменшується щонайменше приблизно на 60 % і найбільш переважно зменшується щонайменше приблизно на 75 %. Розмір області або зони проліферації клітин може бути визначена за допомогою будь-яких відтворених способів визначення. У переважному аспекті даного винаходу розмір області або зони проліферації клітин може бути визначена в якості діаметра або ширини області або зони проліферації клітин.

[0270] Способи, що описані в даному документі, можуть включати ідентифікацію суб'єкта, що має потребу в лікуванні. У переважному варіанті реалізації даного винаходу зазначені способи включають ідентифікацію ссавця, що має потребу в лікуванні. У найбільш переважному варіанті реалізації даного винаходу способи включають ідентифікацію людини, що має потребу в лікуванні. Ідентифікація суб'єкта, що має потребу в лікуванні, може бути здійснена за допомогою будь-яких засобів, які вказують на суб'єкт, який може одержати користь від лікування. Наприклад, ідентифікацію суб'єкта, що має потребу в лікуванні, можна проводити шляхом клінічного діагнозу, лабораторних випробувань або будь-яким іншими засобами, відомими фахівцям у даній області техніки, включаючи будь-яку комбінацію засобів ідентифікації.

[0271] Як описано іншому місці даного документа, сполуки, що описані в даному документі, можуть бути приготовлені у вигляді фармацевтичних композицій, при бажанні, і можуть бути введені будь-яким шляхом, який уможливорює лікування захворювання або стану. Переважним шляхом введення є пероральне введення. Введення може бути зроблене у вигляді введення однократної дози, або сполуки згідно з варіантами реалізації даного винаходу можна вводити протягом деякого періоду часу, або у вигляді розділених доз, або в складі з безперервним вивільненням або шляхом способу введення з безперервним вивільненням (наприклад, з використанням насоса). Незалежно від того, як сполуки згідно з варіантами реалізації даного винаходу вводять суб'єктові, кількості введеної сполуки і обраний шлях введення мають бути обрані, щоб уможливити ефективне лікування хворобливого стану.

[0272] Інші варіанти реалізації даного винаходу включають введення комбінації сполук суб'єктові, що має в цьому потребу. Комбінація може включати сполуку, композицію, фармацевтичну композицію, описані в даному документі, з додатковим лікарським засобом.

[0273] Деякі варіанти реалізації даного винаходу включають спільне введення сполуки, композиції і/або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі, з додатковим лікарським засобом. Термін «спільне введення» означає, що в кровотоці пацієнта в той самий час можуть бути знайдені два або більше агентів, незалежно від того, коли і як вони були фактично введені. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначені агенти вводять одночасно. У деяких таких варіантах реалізації даного винаходу введення в комбінації здійснюють шляхом об'єднання агентів в одній лікарській формі. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначені агенти вводять послідовно. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначені агенти вводять тим самим шляхом, наприклад перорально. У деяких інших варіантах реалізації даного винаходу зазначені агенти вводять різними шляхами, наприклад, один вводять перорально, а інший вводять внутрішньовенно (в.в.). Таким чином, наприклад, комбінація активних інгредієнтів може бути: (1) спільно приготовлена і уведена або доставлена одночасно в комбінованій сполуці; (2) доставлена по черзі або паралельно в якості окремих сполук; або (3) забезпечена за допомогою будь-якої іншої схеми комбінованої терапії, відомої в даній області. При доставці в переміжній терапії способи, описані в даному документі, можуть включати введення або доставку активних інгредієнтів послідовно, наприклад, в окремому розчині, емульсії, суспензії, в окремих таблетках, пігулках або капсулах, або за допомогою різних ін'єкцій в окремих шприцах. Загалом, при переміжній терапії, ефективну дозу кожного активного інгредієнта вводять послідовно, тобто періодично, тоді як в одночасній терапії, ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводять спільно. Також можуть бути використані різні послідовності періодичної комбінованої терапії.

Фіброз легенів

[0274] Фіброз легенів, також називаний ідіопатичним фіброзом легенів (ІФЛ), інтерстиціальним дифузійним фіброзом легенів, запальним фіброзом легенів або фіброзуючим альвеолітом, являє собою розлад легенів і гетерогенну групу станів, що характеризується

аномальним утворенням фіброзної тканини між альвеолами, викликаним альвеолітом, включаючи клітинну інфільтрацію в перегородках альвеол з фіброзом, що утворюється в результаті. Наслідки ІФЛ є хронічними прогресуючими і часто фатальними. Сполуки і способи, що описані в даному документі, можуть бути застосовані для лікування фіброзу легенів, такого як ІФЛ.

#### Фіброз нирок

[0275] Незалежно від природи первісного інсульту, фіброз нирок вважається загальним остаточним шляхом, по якому хвороба нирок прогресує до термінальної стадії ниркової недостатності. Сполуки і способи, описані в даному документі, можуть бути застосовані при лікуванні фіброзу нирок.

#### Синтез

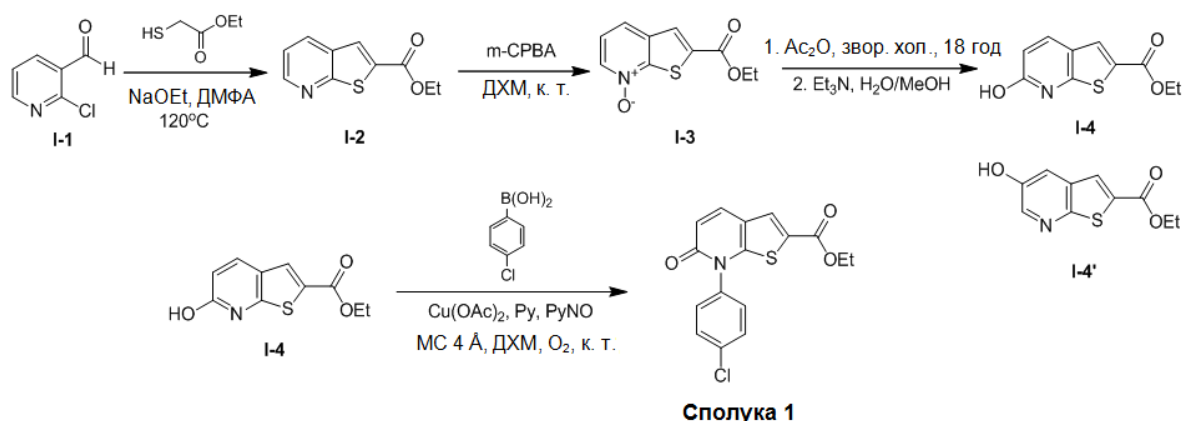
[0276] Сполуки, що розкриті в даному документі, можуть бути синтезовані за допомогою способів, описаних нижче, або шляхом модифікації цих способів. Варіанти модифікації способів включають, серед іншого, зміну температури, розчинника, реагентів і т. д., що відомо фахівцям у даній області техніки. Загалом, при проведенні будь-якого із процесів одержання сполук, розкритих у даному документі, може бути необхідно і/або бажано захистити чутливі або реакційноздатні групи в будь-якій з розглянутих молекул. Це може бути досягнуто за допомогою звичайних захисних груп, таких як групи, описані в джерелах Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. Mcomie, Plenum Press, 1973) і P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.) Wiley, New York (1999), повний зміст обох з яких включено в даний опис за допомогою посилання. Захисні групи можуть бути вилучені на підходящій наступній стадії з використанням способів, відомих з рівня техніки. Синтетичні хімічні перетворення, що підходять для синтезу підходящих для застосування сполук, відомі в даній області і включають, наприклад, перетворення, описані в джерелах R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, або L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995, повний зміст обох з яких включено в даний опис за допомогою посилання. Показані і описані в даному документі способи синтезу є винятково ілюстративними і не призначені для обмеження об'єму домагань будь-яким чином, і не повинні бути в такий спосіб витлумачені. Фахівець у даній області техніки зможе виявити модифікації описаних синтезів і розробити альтернативні способи на основі наведених у даному документі розкриттів; усі такі модифікації і альтернативні способи перебувають у межах об'єму формули винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

[0277] Додаткові варіанти реалізації даного винаходу розкриті більш докладно в наступних прикладах, які ніяким чином не призначені для обмеження об'єму формули винаходу.

#### Приклад 1-А

#### Синтез Сполуки 1 (схема I)



**Сполука 1**

[0278] До розчину етилтиогліколяту (11,14 г, 92,8 ммоль) в 400 мл ДМФА порціями додавали NaOEt (14,5 г, 185,7 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хв при температурі 0 °С. Далі до отриманого розчину порціями додавали Сполуку I-1 (10 г, 71,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 120 °С протягом ночі. Отриману реакційну суміш прохолоджували до к. т., розбавляли водою (300 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (300 мл × 3), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок промивали петролейним ефіром з одержанням

Сполуки I-2 (8,7 г, вихід 59 %) у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,68 (dd,  $J = 1,6, 4,4$  Гц, 1H), 8,16 (dd,  $J = 1,6, 8,0$  Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,43 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,42 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  208,0.

[0279] До розчину Сполуки I-2 (7,5 г, 36,2 ммоль) в 300 мл ДХМ порціями додавали *m*-CPBA (12,4 г, 72,4 ммоль) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували при температурі к. т. протягом ночі, після чого його гасили насиченим водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Органічний шар відокремлювали, водний шар піддавали екстракції за допомогою EtOAc (200 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий неочищений продукт промивали петролейним ефіром з одержанням Сполуки I-3 (7,5 г, вихід 93 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  224,0.

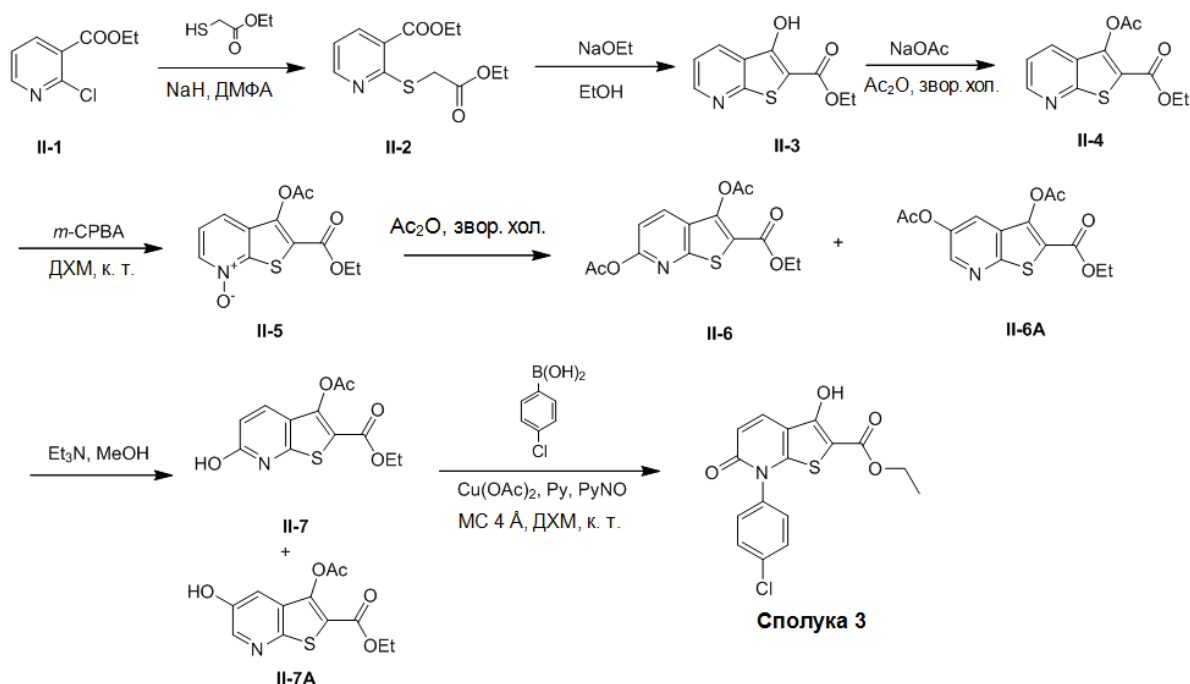
[0280] Сполуку I-3 (7,0 г, 31,4 ммоль) додавали в 60 мл  $\text{Ac}_2\text{O}$ , отриманий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриману реакційну суміш концентрували, отриманий залишок розчиняли за допомогою 100 мл MeOH, і до отриманої суміші додавали 6 мл TEA, суміш перемішували при температурі к. т. протягом 4 годин, і потім її концентрували, розбавляли за допомогою EtOAc (500 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (20:1 $\rightarrow$ 10:1 $\rightarrow$ 5:1 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ 1:2 $\rightarrow$ 1:10) з одержанням Сполуки I-4 (2,8 г, вихід 40 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223,8.

[0281] У колбу вносили Сполуку I-4 (1,0 г, 4,48 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (2,11 г, 13,45 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (4,05 г, 22,4 ммоль), піридин N-оксид (4,26 г, 44,8 ммоль), піридин (2,69 г, 35,8 ммоль), молекулярне сито 4Å (1,0 г) і 300 мл безводного ДХМ. Отриману суміш перемішували в атмосфері кисню при к. т. протягом ночі. Хід реакції контролювали за допомогою TLC, і коли вихідний матеріал був витрачений, суміш концентрували, розбавляли водою (100 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (300 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (50:1 $\rightarrow$ 30:1 $\rightarrow$ 10:1 $\rightarrow$ 5:1 $\rightarrow$ 2:1) з одержанням Сполуки 1 (900 мг, вихід 60 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,04-8,00 (m, 2H), 7,71 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,60 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,60 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,24 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,24 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  333,9.

[0282] Сполуку 2 одержували згідно з методикою одержання Сполуки 1, з використанням 1-(2-хлорпіридин-3-іл)етанону замість Сполуки I-1 у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,06 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 6,68 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,29 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,35 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347,9.

Приклад 1-В

Синтез Сполуки 3 (схема II)



[0283] До суміші, що перемішується, Сполуки II-1 (5,0 г, 27 ммоль) і етилтиогліколяту (3,9 г, 32,4 ммоль) у ДМФА (50 мл) додавали NaH (1,29 г, 54 ммоль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Реакцію повільно гасили водою (50 мл), і потім реакційну суміш піддавали екстракції за допомогою EtOAc (50 мл × 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням неочищеної Сполуки II-2 (3,7 г, вихід 51 % неочищеної речовини), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

[0284] До отриманої суміші Сполуки II-2 (3,7 г, 13,7 ммоль) в 30 мл EtOH додавали NaOEt (1,87 г, 27,4 ммоль), і отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 2 годин. Далі доводили pH суміші до pH=2 за допомогою водн. HCl (2 М), осаджену тверду речовину збирали з одержанням Сполуки II-3 (2,4 г, вихід 79 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

[0285] Суміш Сполуки II-3 (3 г, 13,4 ммоль) і NaOAc (2,2 г, 26,8 ммоль) в Ac<sub>2</sub>O (50 мл) перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш прохолоджували до к. т., концентрували під вакуумом, отриману суміш розчиняли в EtOAc (100 мл), промивали насиченим водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску з одержанням Сполуки II-4 (3 г, вихід 84 %).

[0286] До розчину, що перемішується, Сполуки II-4 (3 г, 11,3 ммоль) у безводному ДХМ (60 мл) при 0 °С додавали m-CPBA (5,85 г, 34 ммоль). Далі отриману суміш перемішували протягом ночі при к. т. Після цього отриману суміш промивали насиченим водн. розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок перекристалізовували з EtOAc з одержанням Сполуки II-5 (2,5 г, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0287] Сполуку II-5 (2,5 г, 8,9 ммоль) розчиняли в Ac<sub>2</sub>O (30 мл), і отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 140 °С протягом 18 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (20:1) з одержанням суміші Сполуки II-6 і Сполуки II-6A (1,5 г, вихід 52 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

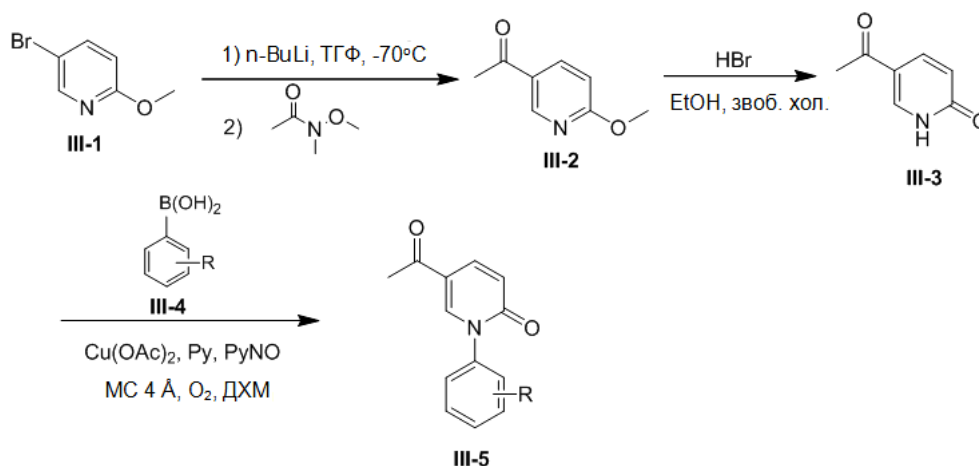
[0288] До розчину, що перемішується, суміші Сполуки II-6 і Сполуки II-6A (1,3 г, 4 ммоль) в MeOH (65 мл) додавали TEA (10 мл) при к. т. Далі отриману суміш перемішували протягом 1 год при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням суміші Сполуки II-7 і Сполуки II-7A (1,0 г, вихід 88 % неочищеної речовини) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували безпосередньо без додаткового очищення.

[0289] Суміш Сполуки II-7 і Сполуки II-7A (500 мг, 1,8 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (842 мг, 5,4 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,63 г, 9 ммоль), піридин-N-оксиду (1,71 г, 18 ммоль) і піридину (1,42 г, 18 ммоль) у безводному ДХМ (50 мл) перемішували протягом 80 годин при к. т. на повітрі. Далі отриману суміш промивали водою, і органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 3 (100 мг, вихід 16 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,96 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,43 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Гц, 3H). MS (IEP) m/z (M+H)<sup>+</sup>: 349,9.

[0290] Сполуку 4 одержували згідно з методикою, що аналогічна методиці одержання Сполуки 3, з використанням 1-(2-хлорпіридин-3-іл)пропан-1-ону замість Сполуки II-1. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,3 (ушир. s, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,12 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

#### Приклад 2

Синтез аналогів 5-ацилпірфенідону (схема III)



[0291] До розчину Сполуки III-1 (30 г, 0,162 моль, 1 екв.) в 300 мл безводного ТГФ додавали по краплях розчин n-BuLi (2,5М у гексані, 77,5 мл, 0,19 моль, 1,2 екв.) при -70 °С. Після завершення додавання отриману суміш перемішували при температурі -70 °С протягом 20 хв із наступним додаванням по краплях розчину N-метокси-N-метилацетаміду (33 г, 0,322 моль, 2 екв.) в 100 мл безводного ТГФ, отриманому розчину дозволяли нагрітися до к. т., і проводили його перемішування протягом 2 год. Реакцію гасили насиченим водн. NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), проводили екстракцію за допомогою EtOAc (300 мл×3), отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (100:1) з одержанням Сполуки III-2 (14,8 г, вихід 62 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). МС (IEP) m/z [M+H]<sup>+</sup> 151,6.

[0292] До розчину Сполуки III-2 (5 г, 33 ммоль) в 20 мл EtOH додавали водн. HBr (48 %, 60 мл). Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш нейтралізовували шляхом додавання насиченого водн. NaHCO<sub>3</sub>, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням неочищеної Сполуки III-3 (3 г, вихід 65 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0293] До розчину Сполуки III-3 (1 екв.) у ДХМ (0,1 ммоль/мл) додавали боронову кислоту III-4 (2 екв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1 екв.), піридин (10 екв.) і піридин-N-оксид (2 екв.) з наступним додаванням молекулярного сита 4Å (кількість приблизно дорівнює кількості Сполуки III-3). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. в атмосфері кисню протягом ночі. Після завершення реакції, по даним ТШХ, отриману суміш фільтрували і промивали, отриманий фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням III-5.

[0294] Сполука 10 (вихід 61 %): <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,43 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,51 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

[0295] Сполука 11 (вихід 67 %): <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 8,42 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,49 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

[0296] Сполука 12 (вихід 50 %): <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,57 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 6,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H).

[0297] Сполука 13 (вихід 78 %): <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

[0298] Сполука 14 (вихід 74 %): <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,49 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H).

[0299] Сполука 15 (вихід 67 %): <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,03 (t, 3H), 6,52 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

[0300] Сполука 16 (вихід 74 %): <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,53 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,57 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H).



[0301] Сполука 17 (вихід 64 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,55 (d,  $J$  = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (dd,  $J$  = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,67-7,63- (m, 2H), 7,55 (d,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,56 (d,  $J$  = 9,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H).

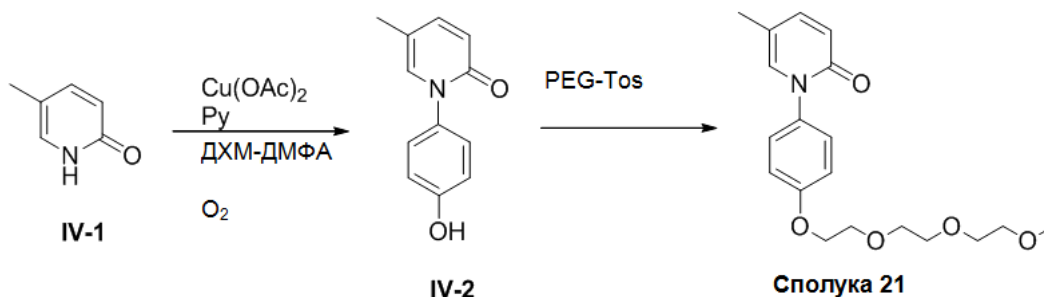
[0302] Сполука 18 (вихід 23 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,37 (d,  $J$  = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (dd,  $J$  = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,20 (d,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (d,  $J$  = 2,8 Гц, 1H), 6,52 (d,  $J$  = 9,6 Гц, 1H), 4,06 (q,  $J$  = 6,8 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,34 (t,  $J$  = 6,8 Гц, 3H).

[0303] Сполука 19 (вихід 40 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10,18 (s, 1H), 8,46 (d,  $J$  = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (dd,  $J$  = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (t,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (dd,  $J$  = 7,6, 0,8 Гц, 1H), 6,53 (d,  $J$  = 9,6 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

[0304] Сполуку 20 одержували відповідно зазначеній загальній методиці за винятком того, що розчинник заміняли на ацетонітрил (вихід 10 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,06 (d,  $J$  = 2,4 Гц, 1H), 7,97 (dd,  $J$  = 10, 2,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,67 (d,  $J$  = 10 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  232,0.

Приклад 3-А

Синтез Сполуки 21 (схема IV)



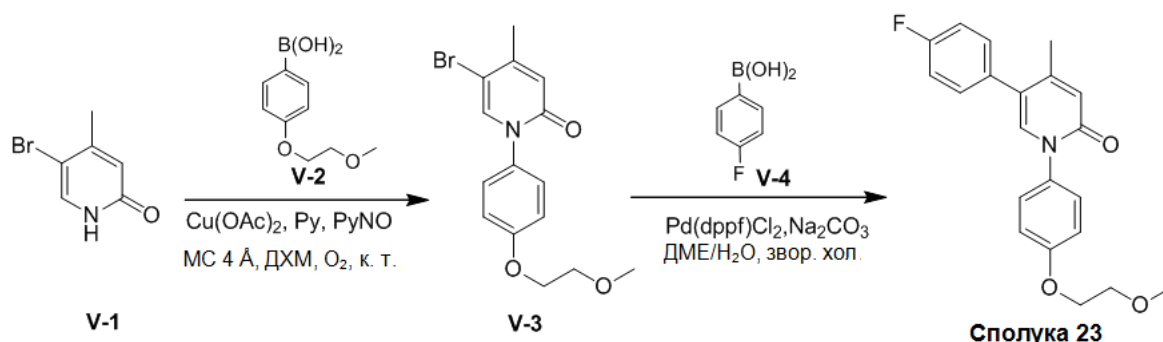
[0305] До розчину 5-метил-2-піридон додавали Сполуку IV-1 (643 мг, 5,9 ммоль) у ДХМ (71 мл) і ДМФА (23,5 мл),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (2,14 г, 11,784 ммоль), 4-гідроксифенілборонову кислоту (0,975 г, 7,07 ммоль), піридин (0,95 мл, 11,784 ммоль) і активовані молекулярні сита 4 Å (7,1 г). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 24 годин. Додавали концентрований розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$ , проводили фільтрування через ціліть. Фільтрат упарювали під вакуумом, і отриману неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ; ДХМ/MeOH) з одержанням Сполуки IV-2, 600 мг чистого продукту (вихід 51 %), у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. МС:  $m/z$  202,2 ( $M+H$ ).

[0306] До суспензії Сполуки IV-2 (250 мг, 1,24 ммоль) у ДМФА (9 мл) додавали PEG-Tos (395 мг, 1,24 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (343 мг, 2,48 ммоль) і нагрівали при 50 °C протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар ціліть, промивали MeOH, і видаляли розчинники під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ; ДХМ/MeOH) з одержанням Сполуки 21, 400 мг чистого продукту (вихід 93 %), у вигляді безбарвного масла. МС:  $m/z$  348,4 ( $M+H$ ).

[0307] Сполуку 22 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 21, з використанням 1-(3-гідроксифеніл)-5-метилпіридин-2(1H)-ону замість Сполуки IV-2. МС:  $m/z$  348,6 ( $M+H$ ).

Приклад 3-В

Синтез Сполуки 23 (схема V)



[0308] Суміш Сполуки V-1 (4,3 г, 22 ммоль), боронової кислоти V-2 (2,75 г, 14 ммоль), піридину (3,58 мл, 43,9 ммоль), піридин-N-оксиду (4,2 г, 43,9 ммоль), молекулярного сита 4 Å

(300 мг) і  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (7,95 г, 43,9 ммоль) у безводному ДХМ (200 мл) дегазували шляхом продування  $\text{O}_2$ . Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 12 годин. Отриману суспензію фільтрували, і отриманий фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з ПЕ/ $\text{EtOAc}$  (10:1→2:1) з одержанням V-3 (1,76 г, вихід 36 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,48 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,14 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,76 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

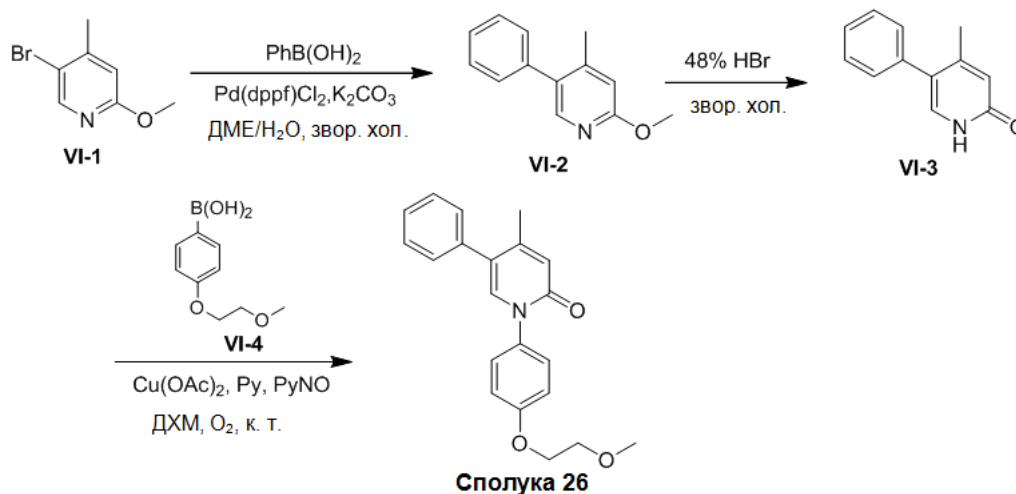
[0309] До розчину Сполуки V-3 (510 мг, 1,51 ммоль) в 12 мл ДМЕ/ $\text{H}_2\text{O}$  (об./об. = 5/1) додавали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (320 мг, 3,02 ммоль), Сполука V-4 (317 мг, 2,26 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (110 мг, 0,15 ммоль). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриману суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою (30 мл), піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з ПЕ/ $\text{EtOAc}$  (10:1→1:1) з одержанням Сполуки 23 (300 мг, вихід 56 %) у вигляді масла жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,33-7,30 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,15 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,76 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

[0310] Сполуку 24 одержували у вигляді масла жовтого кольору згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 23, з використанням трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилата замість Сполуки V-4.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,58 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Гц 2H), 7,26 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,15 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,76 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

[0311] Сполуку 25 одержували у вигляді масла жовтого кольору згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 23, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки V-4.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,14 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Приклад 3-С

Синтез Сполуки 26 (схема VI)



[0312] До суміші, що перемішується, Сполуки VI-1 (600 мг, 2,97 ммоль), фенілборонової кислоти (435 мг, 3,56 ммоль) і  $\text{K}_3\text{CO}_3$  (409 мг, 8,91 ммоль) у ДМЕ/ $\text{H}_2\text{O}$  (22 мл, об./об.=10/1) додавали  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (436 мг, 0,594 ммоль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при 100 °С протягом ночі. Суміш концентрували з видаленням ДМЕ, розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл), піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=5/1) з одержанням Сполуки VI-2 (226 мг, вихід 38 %).

[0313] Суміш Сполуки VI-2 (226 мг, 1,13 ммоль) з водн.  $\text{HBr}$  (48 %, 10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш нейтралізовували шляхом додавання насиченого водн.  $\text{NaHCO}_3$  і потім піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (80 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали

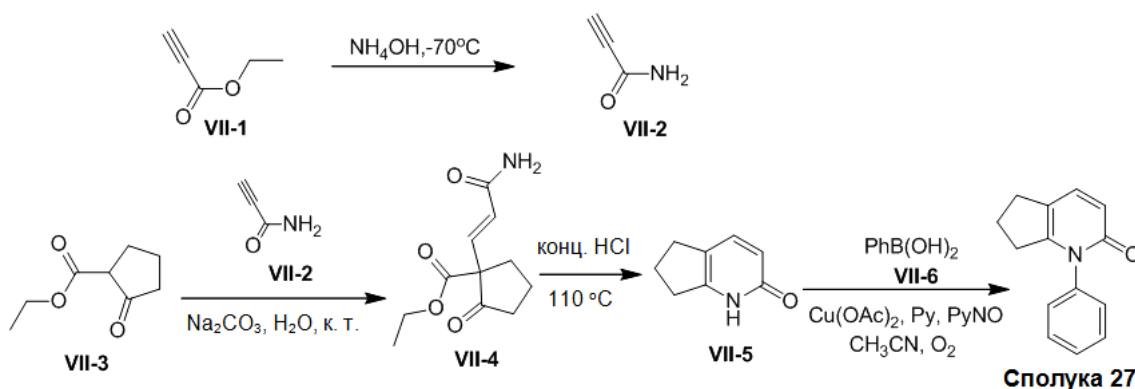


водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням Сполуки VI-3 (180 мг, вихід 85 %).

[0314] До суміші, що перемішується, Сполуки VI-3 (180 мг, 0,972 ммоль), боронової кислоти VI-4 (285 мг, 1,46 ммоль), ацетату міді (II) (528 мг, 2,92 ммоль) і піридину (231 мг, 2,92 ммоль) у ДХМ (10 мл) одніє. порцією додавали піридин-N-оксид (277 мг, 2,92 ммоль). Отриманий розчин перемішували при к. т. в атмосфері кисню протягом ночі. Після завершення реакції по даним ТШХ, отриману суміш концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), фільтрували, і отриманий фільтрат промивали сольовим розчином. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували під вакуумом з одержанням твердої речовини жовтуватого кольору. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 26 (48,8 мг, вихід 15 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц)  $\delta$  7,42-7,28 (m, 7H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,14 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,76 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Приклад 4

Синтез Сполуки 27 (схема VII)



[0315] До аміаку (7 мл) по краплях додавали Сполуку VII-1 (2 г, 20 ммоль) при  $-70^\circ\text{C}$ . Отриману реакційну суміш перемішували при температурі  $-70^\circ\text{C}$  протягом 1 години, і потім реакційну суміш нагрівали до к. т. протягом ще однієї години. Органічний шар відокремлювали і упарювали з одержанням Сполуки VII-2, яку безпосередньо використовували для наступної стадії.

[0316] Суміш Сполуки VII-2 (0,69 г, 10 ммоль), Сполуки VII-3 (1,56 г, 10 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,06 г, 10 ммоль) у воді (25 мл) перемішували при к. т. протягом ночі. Далі отриману суміш піддавали екстракції за допомогою EtOAc (50 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з ПЕ/EtOAc (4/1) з одержанням Сполуки VII-4 (0,55 г, вихід 24 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,13 (s, 1H), 6,63 (d, J = 10 Гц, 1H), 5,88 (d, J = 10 Гц, 1H), 5,39 (ушир. s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 3H).

[0317] Розчин VII-4 (1,13 г, 5 ммоль) у конц. HCl (30 мл) перемішували в запаяній пробірці при  $110^\circ\text{C}$  протягом ночі. Розчинник упарювали під вакуумом з одержанням неочищеної Сполуки VII-5 (0,95 г, вихід 111 % неочищеної речовини).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H).

[0318] До суміші Сполуки VII-5 (0,513 г, 3 ммоль) і фенілборонової кислоти VII-6 (0,732 г, 6 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (1,64 г, 9 ммоль), піридин (1,42 г, 18 ммоль) і піридин-N-оксид (0,86 г, 9 ммоль). Отриману суміш перемішували в атмосфері кисню при к. т. протягом ночі. Отриману суміш розбавляли водою (50 мл) і піддавали екстракції за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (8:1~1:1) з одержанням Сполуки 27 (0,38 г, вихід 60 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51-7,41 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,51 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H). MS (IEP) m/z (M+H) $^+$  212,0.

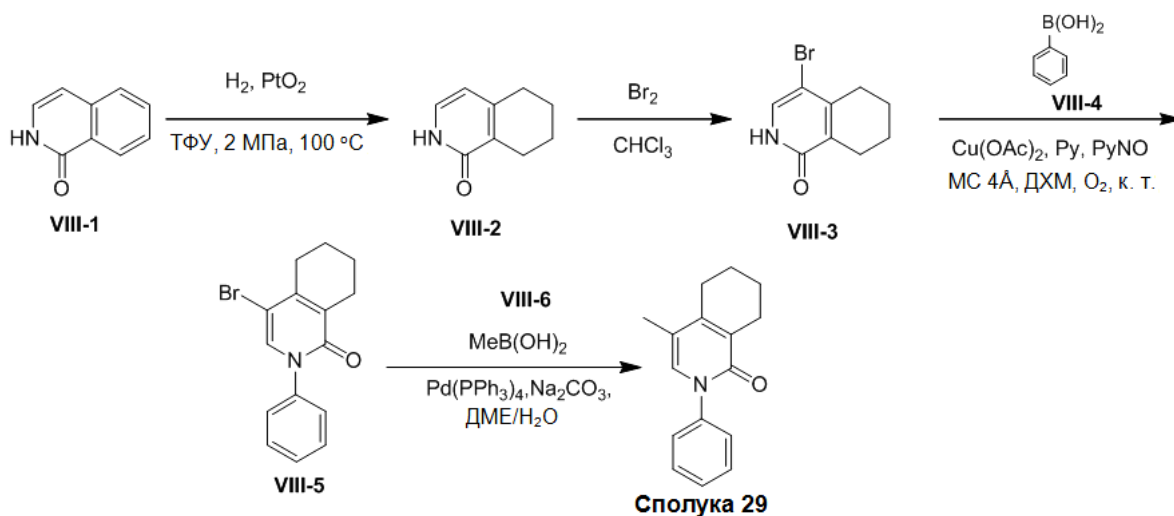
[0319] Сполуку 28 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 27, з використанням (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти замість

фенілборонової кислоти (VII-6).  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,37-7,26 (m, 5 H), 6,50 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1 H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  295,9.

Приклад 5-А

Синтез Сполуки 29 (схема VIII)

5



[0320] В автоклав вносили Сполуку VIII-1 (4,0 г, 27,6 ммоль),  $\text{PtO}_2$  (400 мг) і 50 мл ТФО. Отриману суміш перемішували при температурі 110  $^\circ\text{C}$  в атмосфері водню (тиск 2,0 Мпа) протягом 1 дня, потім розчин фільтрували, і отриману тверду речовину промивали за допомогою  $\text{MeOH}$ . Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/ $\text{EtOAc}$  (10:1 $\rightarrow$ 5:1 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ 1:5 $\rightarrow$  $\text{EtOAc}$ ) з одержанням Сполуки VIII-2 (2,1 г, вихід 51 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  12,85 (ушир. s, 1H), 7,16 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 6,02 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 2,60-2,50 (m, 4 H), 1,81-1,71 (m, 4H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  149,8.

[0321] До розчину Сполуки VIII-2 (1,04 г, 7 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (20 мл) по краплях додавали  $\text{Br}_2$  (1,12 г, 7 ммоль) при 0  $^\circ\text{C}$ . Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Далі отриману реакційну суміш доливали до льодяної води, і отриману тверду речовину збирали шляхом фільтрування, фільтрат піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (50 мл $\times$ 3), отриману тверду речовину повторно розчиняли в  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної Сполуки VIII-3 (1,3 г, вихід 61 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,44 (s, 1H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 4H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  227.

[0322] Сполуку VIII-3 (500 мг, 2,2 ммоль, 1,0 екв.), Сполуку VIII-4 (405 мг, 3,3 ммоль, 1,5 екв.),  $\text{Cu(OAc)}_2$  (1,2 г, 6,6 ммоль, 3 екв.), піридин-N-оксид (630 мг, 6,6 ммоль, 3 екв.) і піридин (520 мг, 6,6 ммоль, 3 екв.) і молекулярне сито 4 $\text{\AA}$  (500 мг) додавали в 150 мл безводного ДХМ. Отриману суміш перемішували в атмосфері кисню при к. т. протягом ночі. Отриману реакційну суміш фільтрували; об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і концентрували. Отриманий залишок перекристалізовували з  $\text{EtOAc}$  з одержанням Сполуки VIII-5 (550 мг, вихід 83 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,49-7,30 (m, 6H), 2,64-2,58 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 4H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  303,9.

[0323] У колбу вносили Сполуку VIII-5 (300 мг, 1 ммоль, 1 екв.),  $\text{MeB(OH)}_2$  (240 мг, 4,0 ммоль, 4 екв.) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (418 мг, 3,0 ммоль, 3 екв.) у ДМЕ/ $\text{H}_2\text{O}$  (24 мл, об./об.=5/1). Отриману суміш продували за допомогою  $\text{N}_2$ , і потім додавали  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (115 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.). Отриману реакційну суміш знову продували за допомогою  $\text{N}_2$  і потім перемішували при температурі 110  $^\circ\text{C}$  протягом ночі. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з видаленням розчинника, і потім її розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл), піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (30 мл $\times$ 3), об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА=2,5:1) з одержанням Сполуки 29 (190 мг, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,42 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 4H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  240,1.

[0324] Сполуку 30 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 29, з використанням (4-

фторфеніл)боронової кислоти замість метилборонової кислоти (VIII-6).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,37 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 3H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  320,0.

5 [0325] Сполуку 31 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 29, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу замість метилборонової кислоти (VIII-6).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,45 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 4H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  306,2.

10 [0326] Сполуку 32 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 30, з використанням (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти (VIII-4).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,45 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404,2.

15 [0327] Сполуку 33 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 31, з використанням (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти (VIII-4).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,46-7,43 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,2.

20 [0328] Сполуку 34 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 30, з використанням (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти (VIII-4) і (4-фторфеніл)боронової кислоти замість метилборонової кислоти (VIII-6).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,45 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 3H), 7,10-6,97 (m, 4H), 2,64 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,41 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404,0.

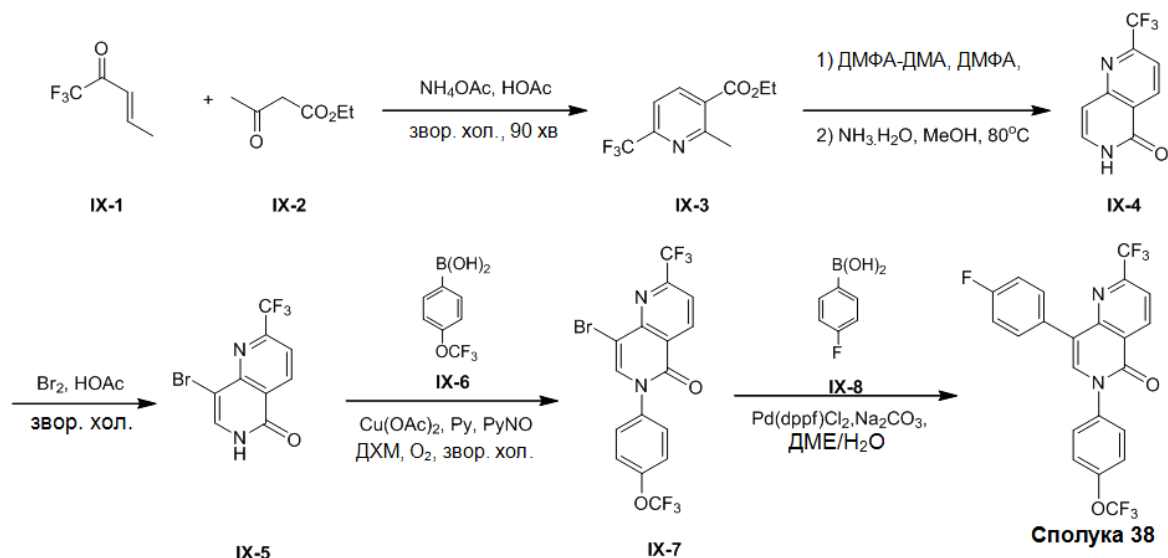
25 [0329] Сполуку 35 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 29, з використанням (4-етокси-2-метилфеніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти (VIII-4) і 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу замість метилборонової кислоти (VIII-6).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 4,04 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,42 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364,1.

30 [0330] Сполуку 36 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 29, з використанням (4-етокси-2-метилфеніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти (VIII-4) і трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату замість метилборонової кислоти (VIII-6).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,72 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 2H), 4,05 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,35 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  350,1.

40 [0331] Сполуку 37 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 29, з використанням (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти (VIII-4) і трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату замість метилборонової кислоти (VIII-6) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  заміняли на  $\text{K}_3\text{PO}_4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,60-7,52 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,14 (s, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,52-2,49 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 4H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376,0.

Приклад 5-В

Синтез Сполуки 38 (схема IX)



[0332] Суміш Сполуки IX-1 (14,2 г, 84,6 ммоль), IX-2 (10,0 г, 76,9 ммоль),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (12,0 г, 153,8 ммоль) в  $\text{HOAc}$  (18,6 г, 307,6 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 90 хв. Отриманій суміші дозволяли охолонути до к. т. Додавали воду (30 мл), і отриману реакційну суміш піддавали екстракції за допомогою ДХМ (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з петролейним ефіром/ $\text{EtOAc}$  (5:1→1:1) з одержанням Сполуки IX-3 (12 г, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  234,1.

[0333] Суміш Сполуки IX-3 (12 г, 52 ммоль) і ДМФА-диметилацеталу (6,2 г, 52 ммоль) у ДМФА (30 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Далі суміші дозволяли охолонути до к. т. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і отриманий залишок обробляли 18 % аміаком у метанолі (50 мл) при 80 °С протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з петролейним ефіром/ $\text{EtOAc}$  (2:1→1:2) вихід IX-4 (2,3 г, вихід 21 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  214,9.

[0334] До розчину, що перемішується, Сполуки IX-4 (1 г, 4,67 ммоль) в  $\text{HOAc}$  (10 мл) по краплях додавали  $\text{Br}_2$  (747 мг, 4,67 ммоль) в  $\text{HOAc}$  (5 мл). Після закінчення додавання отриману реакційну суміш залишали перемішуватися при к. т. протягом 30 хв, а після цього нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження отриманої реакційної суміші до к. т. додавали воду (20 мл), отриманий залишок відфільтровували і сушили на повітрі. Отриманий продукт поміщали в  $\text{EtOAc}$  (100 мл), органічний шар промивали водою, насиченим водняним розчином гідрокарбонату натрію, сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з петролейним ефіром/ $\text{EtOAc}$  (2:1→1:2) з одержанням Сполуки IX-5 (1,3 г, вихід 95 %) у вигляді твердої речовини. МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  293.

[0335] До розчину, що перемішується, Сполуки IX-5 (500 мг, 1,7 ммоль), IX-6 (380 мг, 1,88 ммоль),  $\text{Cu(OAc)}_2$  (923 мг, 5,1 ммоль) і піридину (408 мг, 5,1 ммоль) у ДХМ (10 мл) однієї порцією додавали піридин-N-оксид (484 мг, 5,1 ммоль). Отриманий розчин нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері кисню протягом ночі. Після завершення реакції, по даним ТШХ, отриману реакційну суміш концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), фільтрували, і отриманий фільтрат промивали сольовим розчином. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували під вакуумом з одержанням твердої речовини жовтуватого кольору. Отриманий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з петролейним ефіром/ $\text{EtOAc}$  (5:1→1:1) з одержанням Сполуки IX-7 (600 мг, вихід 78 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  453.

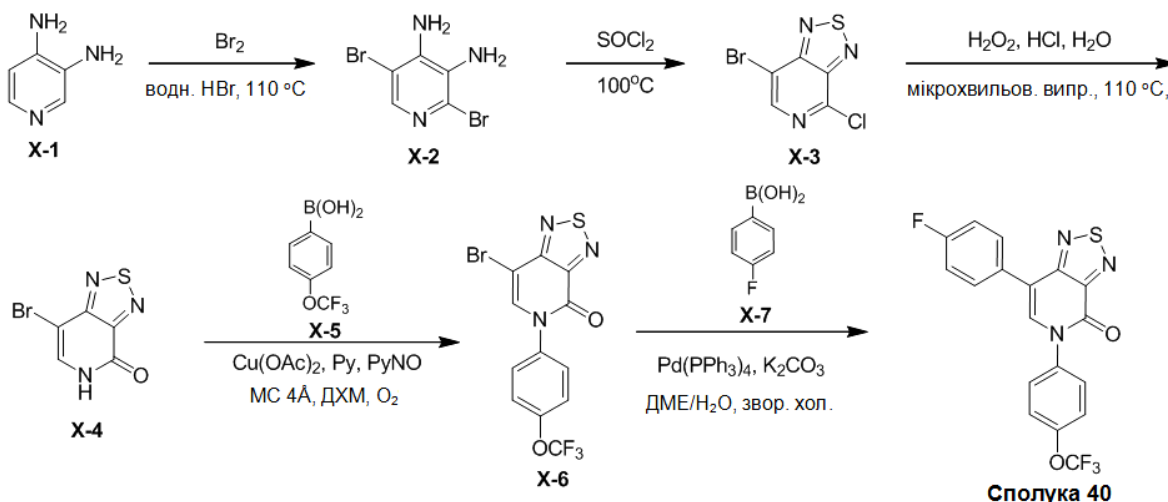
[0336] До суміші, що перемішується, IX-7 (250 мг, 0,55 ммоль), IX-8 (116 мг, 0,83 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (117 мг, 1,1 ммоль) у ДМЕ/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл, об.: об.=5:1) додавали  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (41 мг, 0,055 ммоль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при 100 °С протягом ночі. Суміш концентрували з видаленням розчинника, розбавляли водою (30 мл), піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (30мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим

розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з ПЕ/ЕА (5:1→1:1) з одержанням Сполуки 38 (176,5 мг, вихід 68 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  469,1.

[0337] Сполуку 39 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 38, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки IX-8.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 3,87 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  455,0.

Приклад 5-С

Синтез Сполуки 40 (схема X)



[0338] До суміші Сполуки X-1 (10,0 г, 10 ммоль), розчиненої в  $\text{HBr}$  48 % (200 мл), по краплях додавали  $\text{Br}_2$  (12,5 мл, 13,4 ммоль) в охолоджуючій бані із льодяною водою, підтримуючи температуру нижче  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . Після цього отриману суміш нагрівали при  $110\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т., фільтрували і промивали невеликою кількістю води. Залишок на фільтрі підлужнювали до pH 7~8 насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$  і піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (200 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням Сполуки X-2 (17,2 г, вихід 71 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,95 (s, 1H), 5,20 (ушир. s, 4H).

[0339] Сполуку X-2 (5,0 г, 18,9 ммоль) розчиняли в  $\text{SOCl}_2$  (50 мл). Отриману суміш перемішували при температурі  $100\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 5 год. Надлишок розчинника видаляли, отриманий залишок розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  (200 мл), промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Проводили фільтрування, концентрування, і отриманий залишок являв собою Сполуку X-3 (4,64 г, вихід 100 %). Сполуку 3 використовували на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,55 (s, 1H).

[0340] Сполуку X-3 (1,0 г, 4 ммоль) розчиняли у воді (10 мл), і потім додавали дві краплі  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %) і 2 краплі конц.  $\text{HCl}$ . Отриману суміш перемішували при температурі  $100\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 15 хв під дією мікрохвильового випромінювання. Після охолодження до к. т. отриману реакційну суміш піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням Сполуки X-4 (700 мг, вихід 75 %). Сполуку X-4 використовували на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

[0341] До розчину Сполуки X-4 (330 мг, 1,4 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (800 мг, 4,4 ммоль), Сполуку X-5 (500 мг, 2 ммоль), піридин (1 мл), піридин-N-оксид (400 мг, 4 ммоль) і тонкоподрібнені активовані молекулярні сита 4 Å (300 мг). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 12 год в атмосфері  $\text{O}_2$ . Отриману суміш розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  (100 мл) і фільтрували, фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/ $\text{EtOAc}$ = 5/1) з одержанням X-6 (280 мг, вихід 50 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H).

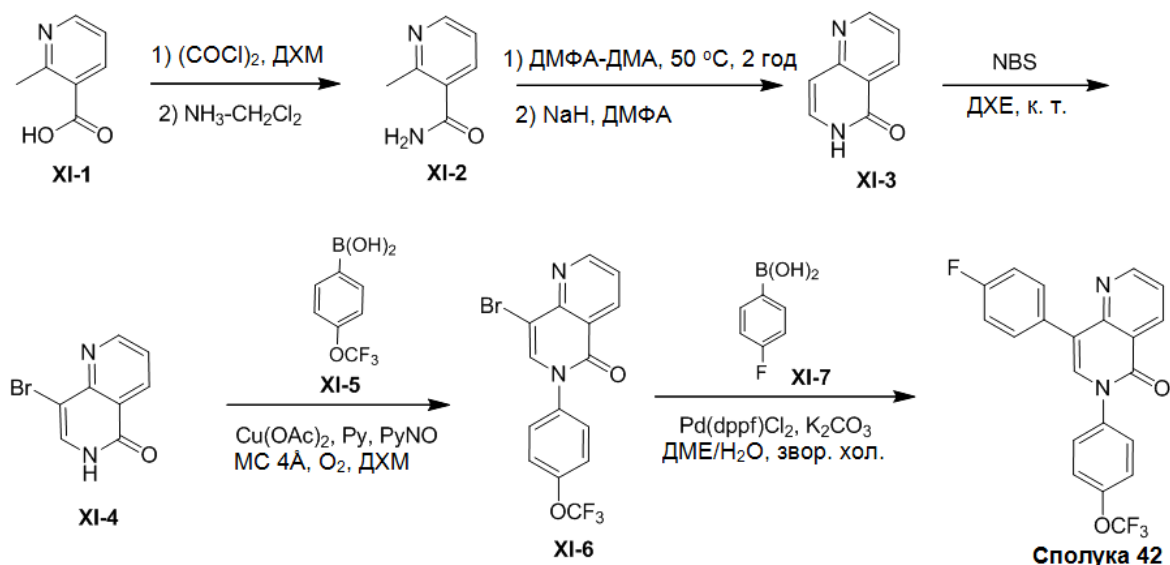


[0342] Сполуку X-6 (230 мг, 0,58 ммоль), Сполуку X-7 (100 мг, 0,71 ммоль) і  $K_2CO_3$  (300 мг, 2,17 ммоль) вносили в 22 мл ДМЕ/ $H_2O$  (об./об.=10/1). Отриману реакційну суміш тричі дегазували за допомогою  $N_2$ , і потім додавали  $Pd(PPh_3)_4$  (60 мг, 0,052 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою EtOAc (60 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/EtOAc= 5/1) з одержанням Сполуки 40 (150 мг, вихід 63 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,77-7,73 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H). МС (IEP) m/z (M+H)<sup>+</sup> 407,8.

[0343] Сполуку 41 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 40, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки X-7.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H). МС (IEP) m/z (M+H)<sup>+</sup> 393,8.

#### Приклад 5-D

#### Синтез Сполуки 42 (схема XI)



[0344] До розчину Сполуки XI-1 (10 г, 73 ммоль, 1 екв.) в 50 мл ДХМ додавали 15 мл оксалилхлориду (додаючи краплю ДМФА). Отриману суміш перемішували протягом 18 год при к. т. Усі летучі речовини видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок сушили і використовували безпосередньо на наступній стадії (11,3 г, вихід 100 %). Отриману тверду речовину розчиняли в 30 мл ДХМ і додавали в 200 мл  $CH_2Cl_2$ - $NH_3$  при -30 °C. Отриману суміш перемішували протягом 18 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Усі летучі речовини видаляли при зниженому тиску з одержанням Сполуки XI-2 (7 г, вихід 71 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,45 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

[0345] Суміш Сполуки XI-2 (13 г, 95,6 ммоль, 1 екв.) і 18,2 мл N,N-диметилформаміддиметилацеталю нагрівали при 50 °C протягом 2 год. Протягом другої години видаляли всі летучі речовини. Отриманий залишок охолоджували до к. т., розбавляли 100 мл безводного N,N-диметилформаміду і потім ретельно обробляли періодично внесеними порціями гідриду натрію (5 г, 124,3 ммоль, 1,3 екв., 60 %-а дисперсія в маслі; увага: інтенсивне виділення водню). Отриману суміш нагрівали при 80 °C протягом 2,5 год і потім охолоджували за допомогою льоду, акуратно обробляли 25 мл 2-пропанолу і потім витримували при 0-5 °C протягом ночі. Отриману тверду речовину збирали і потім розчиняли в 10 мл гарячої води. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат охолоджували за допомогою льоду і потім по краплях обробляли концентрованою соляною кислотою до pH≈7,0. Після витримання при 0-5 °C протягом 3 год обложені тверді речовини збирали, промивали льодяною водою і сушили під вакуумом з одержанням Сполуки XI-3 (3 г, вихід 32 %).  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Гц, 1H).

[0346] Суспензію Сполуки XI-3 (2,36 г, 15,7 ммоль, 1 екв.), N-бромсукцинімиду (3,1 г, 17,3 ммоль, 1 екв.) і 50 мл 1,2-дихлоретану перемішували при к. т. протягом 3,5 год. Суміш

фільтрували; отримані тверді речовини послідовно промивали невеликими кількостями хлороформу, води і діетилового ефіру і потім сушили з одержанням Сполуки XI-4 (0,8 г, вихід 23 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 226,8.

[0347] У колбу вносили Сполуку XI-4 (0,6 г, 2,67 ммоль, 1 екв.), XI-5 (1,1 г, 5,33 ммоль, 2 екв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (1,45 г, 8 ммоль, 3 екв.), піридин (2,1 г, 26,7 ммоль, 10 екв.), піридин-N-оксид (0,76 г, 8,01 ммоль, 3 екв.), 200 мг молекулярних сит 4Å і 45 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Отриману суміш перемішували в атмосфері кисню при к. т. протягом 18 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Усі летучі речовини видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли водою, піддавали екстракції етилацетатом (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (3:1→1:1) з одержанням Сполуки XI-6 (0,5 г, вихід 50 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 386,8.

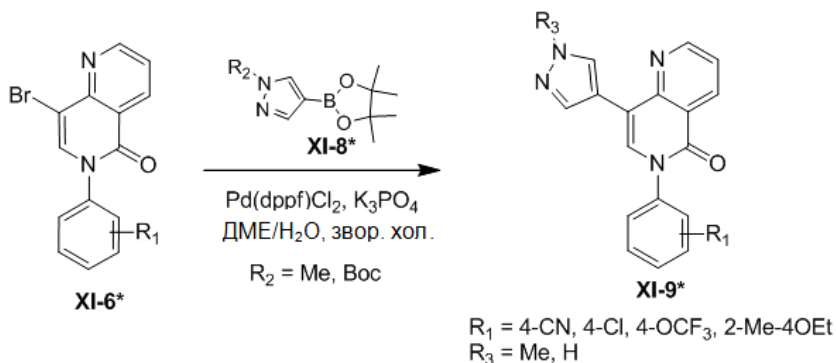
[0348] У колбу вносили Сполуку XI-6 (140 мг, 0,36 ммоль, 1 екв.), Сполуку XI-7 (76 мг, 0,54 ммоль, 1,5 екв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 мг, 0,72 ммоль, 2 екв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (13 мг, 0,018 ммоль, 0,05 екв.), 10 мл ДМЕ і 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , і потім отриману суміш тричі продували азотом. Отриману суміш нагрівали при 100 °С протягом 18 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Усі летучі речовини видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли водою, піддавали екстракції етилацетатом (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=2/1) з одержанням Сполуки 42 (102,4 мг, вихід 71 %). <sup>1</sup>Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц): δ 8,93 (m, 1H), 8,74 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,09 (t, J=9,0 Гц, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 400,9.

[0349] Сполуку 43 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 42, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки XI-7. <sup>1</sup>Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): δ 9,04 (m, 1H), 8,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 386,9.

[0350] Сполука 45: У колбу вносили Сполуку 42 (500 мг, 1,25 ммоль, 1 екв.) і Pd/C (50 мг), 30 мл MeOH і 3 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Отриману суміш перемішували протягом 18 год в атмосфері водню (приблизно 310 кПа (45 Psi)). Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Суміш фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували і очищали за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=2/1) з одержанням Сполуки 45 у вигляді твердої речовини білого кольору (300 мг, вихід 59 %). <sup>1</sup>Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): δ 7,45 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,93 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 404,9.

[0351] Сполуку 44 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 45. <sup>1</sup>Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц): δ 7,41 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,41 (ушир. s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,82 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 390,9.

[0352] Сполуку 395 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 43, з використанням (4-ціанофеніл)боронової кислоти замість Сполуки XI-5. <sup>1</sup>Н ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) δ 9,10 (dd, J = 1,6 Гц, 4,4 Гц, 1H), 8,79 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 3,99 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 328,0.



[0353] Сполука XI-6\* з різними групами R<sup>1</sup> може бути отримана згідно з методикою, аналогічною до методики Сполуки XI-6. Останню стадію - комбінацію по Сузукі - проводили з використанням або Способу 1, або Способу 2, описаних у даному документі. Сполуки 571, 572 і 579-581 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XI-6\* з відповідною Сполукою XI-8\* з використанням стандартної методики, описаної в Способі А, з використанням K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> замість K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Солі HCl одержували шляхом взаємодії сполук з водн. HCl (1,0М, 1,1 екв.) при 0 °С у діоксані протягом 20 хв, потім концентрували і сушили під вакуумом.

[0354] Сполука 571: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 9,03 (dd, J = 2,0, 5,2 Гц, 1H), 8,79 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,43 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 385,0.

[0355] Сполука 572: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,90 (s, 1H), 9,09 (dd, J = 2,0, 4,8 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 5H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 322,9.

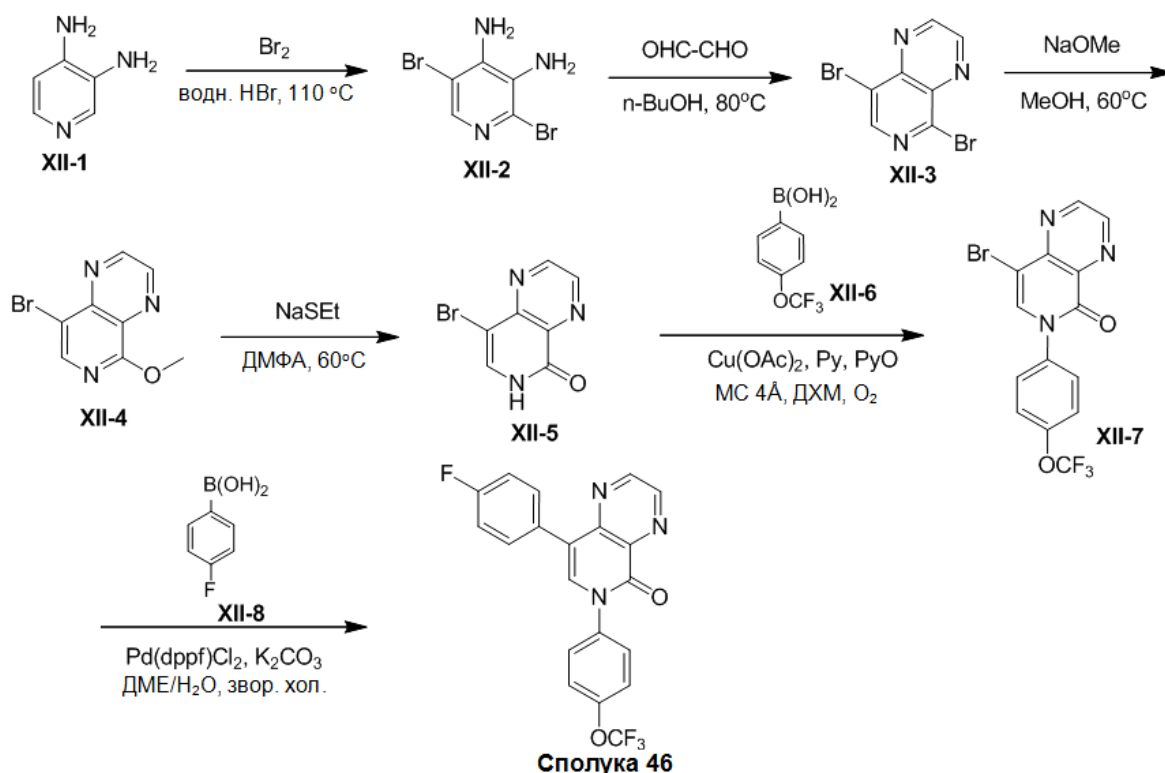
[0356] Сполука 579: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,88 (s, 1H), 9,09 (dd, J = 1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,64 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 373,1.

[0357] Сполука 580: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 12,86 (s, 1H), 9,09 (dd, J = 1,8, 4,5 Гц, 1H), 8,65 (dd, J = 1,8, 8,1 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 347,1.

[0358] Сполука 581: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 12,90 (s, 1H), 9,09 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 4H), 7,85 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 314,1.

Приклад 5-Е

Синтез Сполуки 46 (схема XII)



[0359] До отриманої суміші Сполуки XII-1 (10,0 г, 10 ммоль), розчиненої в HBr 48 % (200 мл), по краплях додавали Br<sub>2</sub> (12,5 мл, 13,4 ммоль) в охолоджуючій бані із льодяною водою, підтримуючи температуру нижче 40 °С. Після цього отриману суміш нагрівали при 110 °С протягом 5 год. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., фільтрували і промивали невеликою кількістю води. Залишок на фільтрі підлужнювали до pH 7~8 насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (200 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням Сполуки XII-2 (17,2 г, вихід 71 %). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,95 (s, 1H), 5,20 (ушир. s, 4H).



[0360] Сполуку XII-2 (5,0 г, 18,9 ммоль) і водний гліоксаль (40 %, 5 мл) розчиняли в n-BuOH (15 мл), отриману суміш перемішували при температурі 80 °С протягом 2 год. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., осаджувалася тверда речовина, її фільтрували, промивали ПЕ і сушили під вакуумом з одержанням Сполуки XII-3 (5,0 г, вихід 92 %) у вигляді

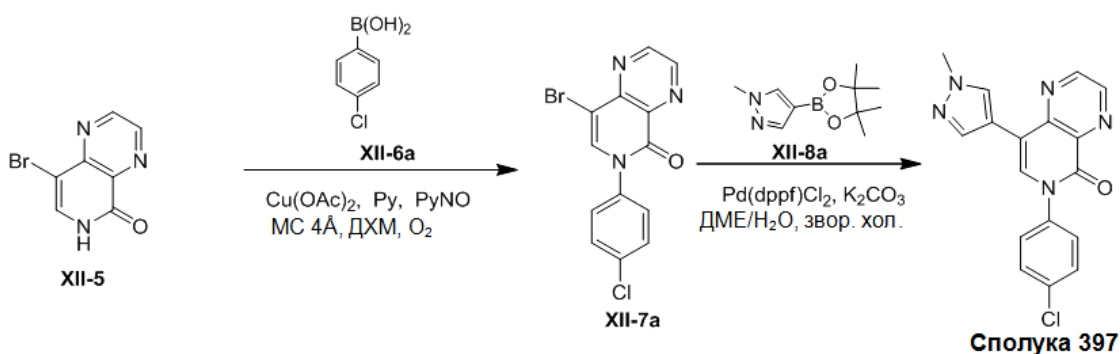
твердої речовини жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,18 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,11 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H). [0361] Сполуку XII-3 (5,0 г, 17,3 ммоль) і NaOMe (1,4 г, 26 ммоль) розчиняли в MeOH (60 мл), і потім отриману суміш перемішували при температурі 60 °С протягом 0,5 год. Розчинник видаляли, залишок розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням Сполуки XII-4 (3,7 г, вихід 89 %) у вигляді

твердої речовини світло-жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  9,05 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 4,17 (s, 3H). [0362] Сполуку XII-4 (2,0 г, 8,4 ммоль) і NaSEt (3,2 г, 38 ммоль) розчиняли в ДМФА (30 мл), отриману суміш перемішували при температурі 60 °С протягом 1,5 год. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою (30 мл) і підкисляли до pH=6~7 за допомогою конц. HCl. Отриманий осад збирали шляхом фільтрування, промивали водою і сушили під вакуумом з одержанням XII-5 (1,9 г, вихід 100 %) у вигляді твердої речовини коричневого

кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,84 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H). [0363] До розчину Сполуки XII-5 (2,0 г, 10 ммоль) у ДХМ (100 мл) додавали ацетат міді (II) (3,6 г, 20 ммоль), XII-6 (2,0 г, 12 ммоль), піридин (3 мл), піридин-N-оксид (1,9 г, 20 ммоль) і тонкоподрібнені активовані молекулярні сита 4Å (3,0 г). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 18 год в атмосфері  $\text{O}_2$ . Розчинник упарювали, і отриманий залишок розбавляли за допомогою AcOEt (150 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (1:1~1:2) з одержанням Сполуки XII-7 (400 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP) m/z (M+H)<sup>+</sup> 386.

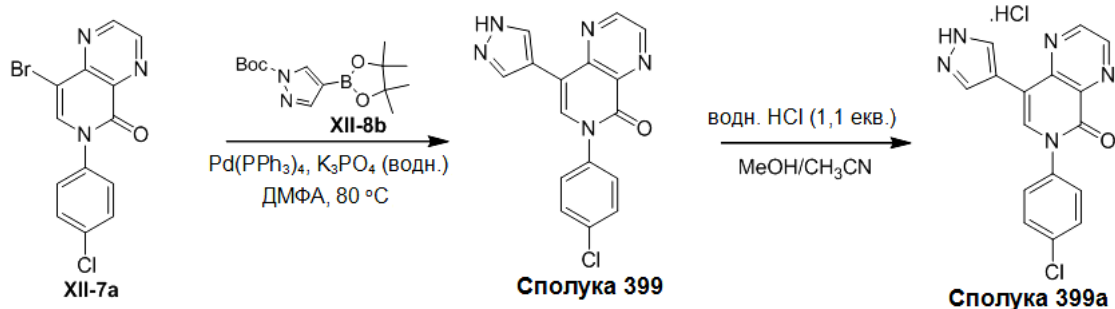
[0364] Сполуку 46 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 42 (75 мг, вихід 72 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  9,01 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H). МС (IEP) m/z (M+H)<sup>+</sup> 401,9.

[0365] Сполуку 47 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 46, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки XII-8.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  9,01 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H), 3,97 (s, 3H). МС (IEP) m/z (M+H)<sup>+</sup> 387,9.



[0366] Сполуку 397 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 47, з використанням Сполуки XII-6а замість Сполуки XII-6.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 4,00 (s, 3H). МС (IEP) m/z [M+H]<sup>+</sup> 337,9.

[0367] Сполуку 398 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 397, з використанням (4-ціанофеніл)боронової кислоти замість Сполуки XII-6а.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,00 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,00 (s, 3H). МС (IEP) m/z [M+H]<sup>+</sup> 328,9.



[0368] До розчину Сполуки XII-7a (400 мг, 1,2 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (4 мл) додавали водн.  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 М, 1,2 мл, 2,4 ммоль, 2 екв.), XII-8b (425 мг, 1,44 ммоль, 1,2 екв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (67 мг, 0,06 ммоль, 0,05 екв.). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали при 80 °С протягом 5 год. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою (20 мл), піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (30 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (ПЕ/ЕА=1/3) з одержанням Сполуки 399 (90 мг, вихід 24 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,99 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,9.

[0369] До отриманої суміші Сполуки 399 (85 мг, 0,365 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) і  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) додавали водн.  $\text{HCl}$  (0,2 М, 2 мл, 0,4 ммоль, 1,1 екв.). Після перемішування протягом 0,5 год видаляли розчинник при зниженому тиску, а отриманий залишок сушили під вакуумом з одержанням гідрохлоридної солі Сполуки 399a у вигляді твердої речовини жовтого кольору (120 мг, вихід 91 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,12 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 4H). МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,9.

[0370] Сполуку 400 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 399 шляхом взаємодії Сполуки XII-7 зі Сполукою XII-8b.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  9,09 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,35-8,20 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  374,2.

[0371] Гідрохлоридну сіль Сполуки 400 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 399a у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,12 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  374,0.

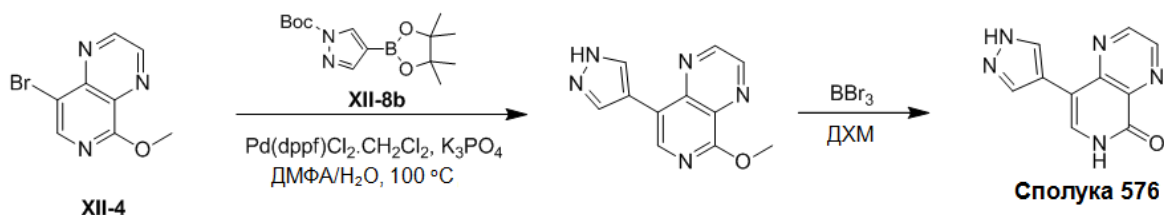
[0372] Сполуки 573 і 574 одержували згідно з аналогічною методикою, описаною для синтезу Сполуки 399. Відповідні солі  $\text{HCl}$  також одержували згідно з аналогічною методикою, описаною для синтезу Сполуки 399a.

[0373] Сполука 573:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,93 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 4H), 7,84-7,82 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  315,0.

[0374] Сполука 574:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,93 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,10 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,1.

[0375] Сполука 575: До розчину Сполуки XII-7 (300 мг, 0,78 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9 мг, 0,039 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (240 мг, 2,4 ммоль),  $\text{HCOOH}$  (72 мг, 1,5 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (20,4 мг, 0,078 ммоль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при температурі 60 °С в атмосфері азоту протягом 12 год. Після охолодження до к. т. суміш концентрували, отриманий залишок розподіляли між  $\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{EtOAc}$ . Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при використанні ЕА в якості елюента з одержанням Сполуки 575 (146 мг, вихід 61 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  9,02 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, J = 7,5 Гц, 1H).

[0376] Сполуку 577 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XII-7 зі Сполукою XII-8b у ДМФА/ $\text{H}_2\text{O}$  при 100 °С протягом 12 год з наступною взаємодією з 1,3-диоксолан-2-оном у присутності  $\text{NaOH}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,18 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,77 (d, J = 6,9 Гц, 2H).

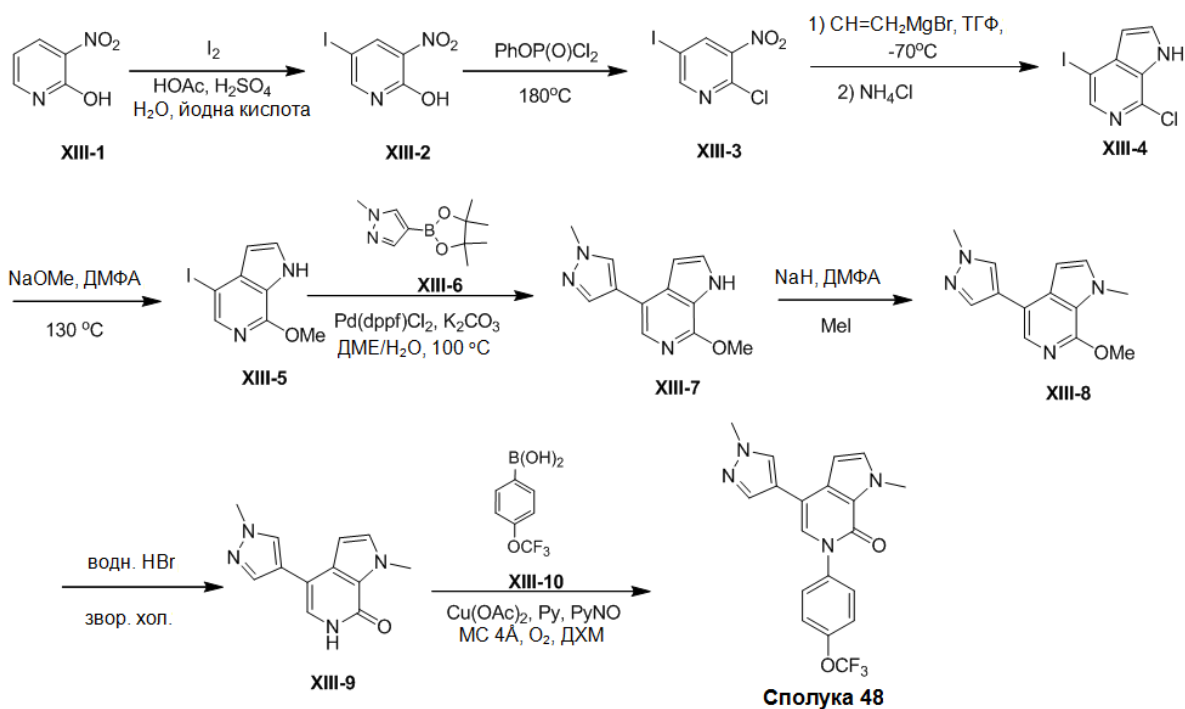


[0377] Сполуку 576 одержували шляхом Комбінації по Сузукі Сполуки XII-4 і Сполуки XII-8b, з використанням стандартної методики, описаної в даному документі, з наступною реакцією з  $\text{BBr}_3$  у ДХМ.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  12,83 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

[0378] Сполуку 578 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 576, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість XII-8b.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

Приклад 5-F

Синтез Сполуки 48 (схема XIII)



[0379] Суспензію Сполуки XIII-1 (10,3 г, 73,4 ммоль, 1 екв.) в 46 мл оцтової кислоти, 20 мл води, 1,4 мл концентрованої сірчаної кислоти і іодної кислоти (3,5 г, 18 ммоль, 0,25 екв.) перемішували при температурі 90 °C протягом 15 хвилин, у результаті чого одержували розчин. Порціями додавали кристали іоду (7,7 г, 30,1 ммоль, 0,4 екв.), і через 20 хвилин утворювався щільний осад жовтого кольору. Отриману суміш охолоджували, і додавали насичений розчин тіосульфату натрію (50 мл). Отриману тверду речовину фільтрували і промивали насиченим розчином тіосульфату натрію (50 мл), а після цього - водою. Отриману тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням Сполуки XIII-2 (14 г, вихід 72 %).

[0380] Суспензію Сполуки XIII-2 (15 г, 56,4 ммоль, 1 екв.) в 35 мл фенілдіхлорфосфату нагрівали при температурі 180 °C протягом 30 хвилин, у результаті чого одержували розчин коричневого кольору. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=10:1) показав, що реакція завершилася. Розчину дозволяли охолонути, і потім його наливали на лід/воду, нейтралізовували шляхом порціонного додавання твердого  $\text{NaHCO}_3$ , піддавали екстракції етилацетатом (150 мл×3), а потім промивали водн.  $\text{NaHCO}_3$  (5 %, 50 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням твердої речовини коричневого кольору. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою флеш-

хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (5:1→2:1) з одержанням XIII-3 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (14 г, вихід 87 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 284,7.

[0381] До розчину броміду вінілмагнію (66 мл, 66 ммоль, 3,4 екв., 1,0 М розчин в 2-метилтетрагідрофурані) при -70 °С в атмосфері азоту по краплях протягом 45 хв додавали розчин Сполуки XIII-3 (5,5 г, 19,3 ммоль, 1 екв.) в 120 мл сухого тетрагідрофурана. Через 30 хв при -70 °С аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=3:1) показав, що вихідна речовина була повністю витрачена. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію (50 мл). Отриману суміш піддавали екстракції етилацетатом (150 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Отримане масло очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з петролейним ефіром/EtOAc (5:1→2:1) з одержанням Сполуки XIII-4 (0,5 г, вихід 9 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 278,8.

[0382] У колбу вносили Сполуку XIII-4 (450 мг, 1,6 ммоль, 1 екв.), NaOMe (864 мг, 16 ммоль, 10 екв.) і 8 мл ДМФА. Отриману суміш нагрівали при температурі 130 °С протягом 18 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції етилацетатом (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням Сполуки XIII-5 (0,2 г, вихід 46 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 274,8.

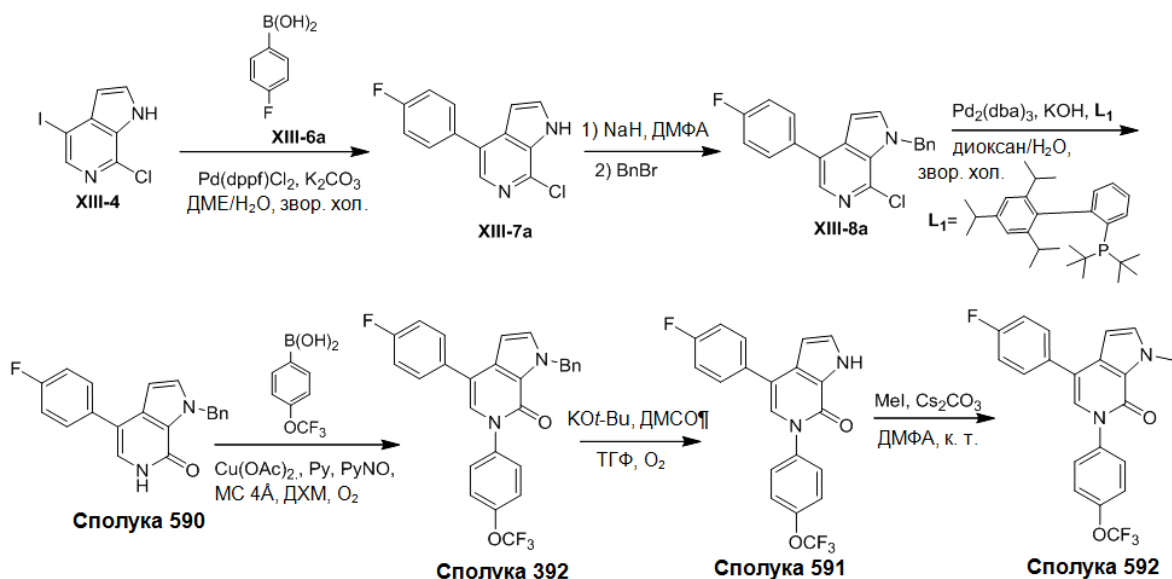
[0383] XIII-7 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 42, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (XIII-6) замість Сполуки XI-7. (150 мг, вихід 51 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 228,9.

[0384] До розчину Сполуки XIII-7 (100 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (5 мл) додавали NaN (60 % у мінеральному маслі, 35 мг, 0,88 ммоль, 2 екв.). Після перемішування протягом 30 хв додавали MeI (75 мг, 0,53 ммоль, 1,2 екв.). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Далі суміш повільно гасили водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА =1:2) з одержанням Сполуки XIII-8 (90 мг, вихід 85 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 243,0.

[0385] Суміш Сполуки XIII-8 (90 мг, 0,374 ммоль) в 10 мл водн. HBr (48 %) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш нейтралізовували шляхом додавання насиченого водн. NaHCO<sub>3</sub>, піддавали екстракції за допомогою ДХМ/і-PrOH (30 мл×3, об./об.=9/1). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням неочищеної Сполуки XIII-9 (70 мг, вихід 82 %). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 229,0.

[0386] Сполуку 48 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання XII-7. (51,9 мг, вихід 43 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,39 (d, J = 3 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 388,9.

[0387] Сполуку 49 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 48, з використанням броміду 1-пропенілмагнію замість броміду винілмагнію і (4-фторфеніл)боронової кислоти замість Сполуки XIII-6. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,43 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 416,9.



[0388] Сполуку XIII-7a одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 42. МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 246,9.

5 [0389] До розчину Сполуки XIII-7a (400 мг, 1,63 ммоль, 1 екв.) в 10 мл ДМФА додавали  $\text{NaH}$  (60 %-а дисперсія в мінеральному маслі, 98 мг, 2,44 ммоль, 1,5 екв.) при 0 °С. Отриману суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 30 хв. Після цього в колбу додавали  $\text{BnBr}$  (417 мг, 2,44 ммоль, 1,5 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 16 год при к. т. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ/ЕА=5/1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOA}$  (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=5/1) з одержанням Сполуки XIII-8a (250 мг, вихід 46 %). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 336,9.

15 [0390] У колбу вносили Сполуку XIII-8a (250 мг, 0,74 ммоль, 1 екв.),  $\text{KOH}$  (499 мг, 8,9 ммоль, 12 екв.),  $\text{L}_1$  (97 мг, 0,23 ммоль, 0,3 екв.), 10 мл діоксану і 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Колбу продували азотом, і потім додавали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (37 мг, 0,04 ммоль, 0,05 екв.). Отриману суміш знову продували азотом і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою (20 мл), піддавали екстракції етилацетатом (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1/1) з одержанням Сполуки 590 (200 мг, вихід 85 %). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 318,9.

25 [0391] Сполуку 392 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки 590 зі Сполукою XIII-10 згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 48 (вихід 19 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53-7,50 (m, 4H), 7,36-7,27 (m, 7H), 7,19 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,14 (t,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,46 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 5,86 (s, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 479,1.

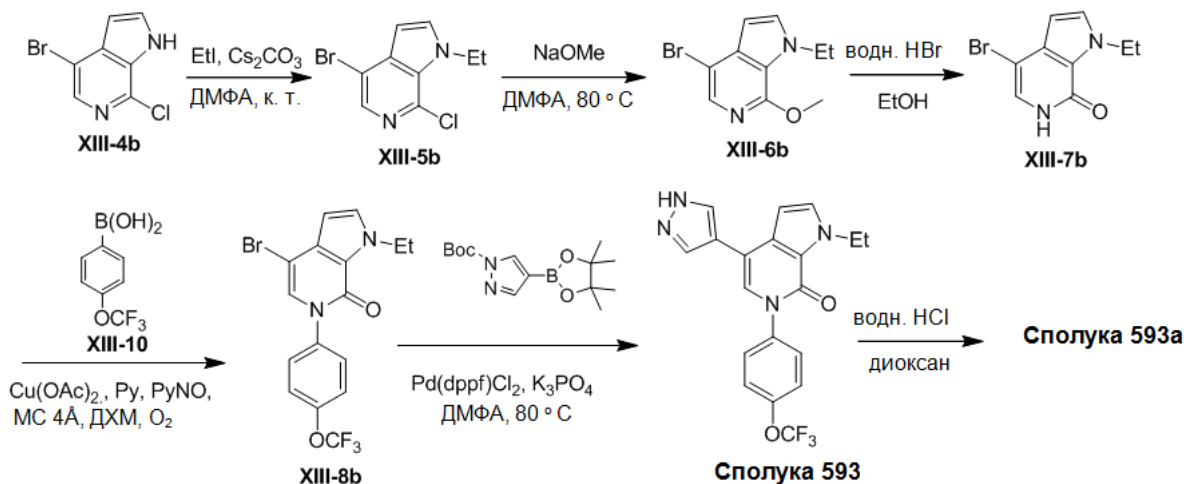
30 [0392] До розчину Сполуки 392 (220 мг, 0,51 ммоль, 1 екв.) і  $\text{DMSO}$  (400 мг, 5,14 ммоль, 10 екв.) в 20 мл ТГФ додавали  $\text{KOt-Bu}$  (1,15 г, 10,28 ммоль, 20 екв.) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 18 год при к. т. в атмосфері кисню. Реакційну суміш гасили водою, піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1:1) з одержанням Сполуки 591 у вигляді твердої речовини білого кольору (140 мг, вихід 70 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,37 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 4H), 7,51 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,44 (t,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 3H), 6,48 (t,  $J=2,4$  Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 388,9.

35 [0393] До розчину Сполуки 591 (200 мг, 0,52 ммоль, 1 екв.) в 5 мл ДМФА додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (336 мг, 1,03 ммоль, 2 екв.) при к. т. Отриману суміш перемішували протягом 30 хв. У колбу із сумішшю додавали  $\text{MeI}$  (146 мг, 1,03 ммоль, 2 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 18 год при к. т. Суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1:1) з одержанням Сполуки 592 у вигляді твердої речовини



світло-жовтого кольору (90 мг, вихід 43 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,68-7,64 (m, 4H), 7,52 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,48 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 6,42 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,11 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  403,1.

- [0394] Сполуку 394 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 392, з використанням 4-бром-7-хлор-1Н-піроло[2,3-с]піридину замість Сполуки XIII-4, Сполуки XIII-6 замість Сполуки XIII-6а і метиліодиду замість ВnBr.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,10 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,46 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,97 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  389,0.



10

[0395] Сполуку 593 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 48, з використанням Сполуки XIII-4b замість Сполуки XIII-4. Етилювання за допомогою EtI і обробку за допомогою NaOMe проводили згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 592 і Сполуки XIII-5. Після гідролізу за допомогою Сполуки XIII-7b піддавали двом реакціям комбінації по Сузукі з одержанням Сполуки 593 у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,94 (s, 1H), 8,05~7,98 (m, 2H), 7,63~7,61 (m, 2H), 7,52~7,49 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,61 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,51 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,33 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  389,1.

- [0396] Сіль HCl сполуки 593a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,01 (s, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,53~7,50 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,61 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,51 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,33 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$  389,1.

- [0397] Сполуку 595 одержували за допомогою комбінації по Сузукі Сполуки XIII-4b зі Сполукою XIII-6a з наступним дехлоруванням відповідно тій самій методиці, яка описана вище для дехлорування Сполуки XIII-8a.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  11,18 (s, 1H), 7,52~7,49 (m, 2H), 7,16~7,11 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,41 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,66 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,52 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  257,1.

- [0398] Сполуку 594 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки 595 зі Сполукою XIII-10 відповідно тій же методиці, по якій одержували Сполуку 48.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,54~7,51 (m, 2H), 7,35 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,18~7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,42 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,62 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,51 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  417,2.

- [0399] Сполуку 615 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору шляхом взаємодії Сполуки 593 з 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піраном у присутності  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  у ДМФА при 50 °C з наступним зняттям захисту з гідроксигрупи з використанням TsOH в MeOH при 60 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,55~7,51 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 4,92 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,57 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,16 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,76 (q,  $J=4,6$  Гц, 2H), 1,35 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  433,0.

- [0400] Сполуку 596 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 48.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66~7,62 (m, 3H), 7,53~7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,31~7,25 (m, 5H), 6,68 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  465,1.

[0401] Сіль HCl сполуки 596a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64~7,60 (m, 3H), 7,51~7,49 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,31~7,22 (m, 5H), 6,66 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  465,1.

[0402] Сполуку 614 одержували шляхом зняття захисту з аміногрупи Сполуки 596 з використанням  $\text{KO}^t\text{Bu}$  з наступною реакцією з 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піраном у присутності  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  у ДМФА і подальшим зняттям захисту з гідроксигрупи з використанням  $\text{TsOH}$  в  $\text{MeOH}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,54 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (t, J = 5,6 Гц, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  419,1.

[0403] Сполуку 597 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 48, з використанням (4-ціанофеніл)боронової кислоти замість Сполуки XIII-10.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

[0404] Сіль  $\text{HCl}$  сполуки 597a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

[0405] Сполуку 600 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 597, з використанням Вос-захищеного складного ефіру боронової кислоти замість Сполуки XIII-6.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,61 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H).

[0406] Сіль  $\text{HCl}$  сполуки 600a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,00 (m, 4H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H).

[0407] Сполуку 599 одержували за допомогою комбінації по Сузукі 4-бром-1-метил-1H-піроло[2,3-c]піридин-7(6H)-ону з (4-хлорфеніл)бороновою кислотою, а потім комбінації по Сузукі зі Сполукою XIII-6 згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки XIII-8b і Сполуки 593.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,58 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

[0408] Сполуку 598 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 599, з використанням Вос-захищеного складного ефіру боронової кислоти замість XIII-6.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H).

[0409] Сіль  $\text{HCl}$  сполуки 598a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,05 (d, J = 2 Гц, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,6 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H).

[0410] Сполуки 601 і 602 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 598, з використанням відповідних ароматичних боронових кислот. Відповідні солі  $\text{HCl}$  сполук 601a і 602a також одержували шляхом взаємодії з водн.  $\text{HCl}$  в ацетонітрилі.

[0411] Сполука 601:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,07 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,34 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  349,0.

[0412] Сполука 601a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,04 (s, 2H), 7,42 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,09-4,05 (m, 5H), 2,04 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  348,9.

[0413] Сполука 602:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,62 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H).

[0414] Сполука 602a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,06 (s, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  374,9.

[0415] Сполуку 603 одержували шляхом зняття бензильного захисту із 1-бензил-4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-c]піридин-7(6H)-ону з одержанням проміжної сполуки, що представляє собою 4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-c]піридин-7(6H)-он з наступною комбінацією по Сузукі зі Сполукою XIII-6 з одержанням кінцевого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,86 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  375,0.

[0416] Сполуку 604 одержували шляхом Комбінації по Сузукі 4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-c]піридин-7(6H)-ону зі Сполукою XII-8b.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,93 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H). Сіль  $\text{HCl}$  сполуки 604a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,28 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  361,0.

[0417] Сполуку 609 одержували шляхом гідрогенування з використанням  $\text{Pd/C}$  4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-c]піридин-7(6H)-ону з використанням  $\text{Pd/C}$  у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,15 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H),

7,51-7,49 (m, 2H), 7,35 (t, J = 2,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 2,0 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 295,0.

[0418] Сполуку 610 одержували шляхом етилювання Сполуки 609 з використанням EtI у присутності Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ДМФА. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,57-7,55 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,46 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,31 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 322,9.

[0419] З використанням різних методик, описаних у прикладі 5-F, також були отримані інші сполуки.

[0420] Сполука 605: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 10,73 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,57 (d, J =2,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 324,9.

[0421] Сполука 606: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,95 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61~7,54 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,68 (d, J =2,0 Гц, 1H). HCl salt: МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 310,9.

[0422] Сполука 607: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,93 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,13~7,89 (m, 2H), 7,42~7,41 (m, 1H), 7,20~7,18 (m, 2H), 6,96~6,86 (m, 2H), 6,68 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 4,08 (q, J =6,8 Гц, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,36 (t, J =6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 334,9.

[0423] Сполука 608: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,37 (s, 1H), 8,07~8,02 (m, 4H), 7,78 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,45 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 6,70 (d, J= 2,4 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 301,9.

[0424] Сполука 611: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10,97 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,50 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,51 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 242,9.

[0425] Сполука 612: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,08 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 215,0.

[0426] Сполука 613: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,91 (s, 1H), 11,00 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,54 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 229,1.

[0427] Сполука 616: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,93 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 7,96 (ушир. s, 2H), 7,35 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 201,1.

[0428] Сполуку 647 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 593, з використанням бензилброміду замість етилброміду в реакції зі Сполукою XIII-4b. Після комбінації по Сузукі зі Сполукою XIII-10 бензил заміняли ізопропілом за допомогою реакції з Котбу з наступною заміною ізопропілідом. Проводили другу комбінацію по Сузукі з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-іл)-1H-піразолом з одержанням кінцевого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,13 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,67 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 417,1.

[0429] Сполуку 648 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 647, з використанням Вос-захищеного складного ефіру боронової кислоти в останній реакції комбінації. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,67 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 403,1.

[0430] Сполуки 649 і 650 одержували шляхом комбінації по Сузукі 4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону із циклопропілбороновою кислотою з наступною другою комбінацією по Сузукі з відповідними складними ефірами боронових кислот. Сполука 649: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,57 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,07-0,96 (m, 4H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 415,0. Сполука 650: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,95 (ушир. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,58 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 4H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 401,1.

[0431] Сполуки 651 і 654 одержували шляхом взаємодії 4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону з 1-хлор-2-метоксиетаном у присутності Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ДМФА з наступною комбінацією по Сузукі з відповідними складними ефірами боронових кислот. Сполука 651: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,61 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 433,1. Сполука 654: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 12,96 (ушир. s, 1H), 8,03 (ушир. s, 2H), 7,63



(d, J=9,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,61 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,66 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,65 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 419,1.

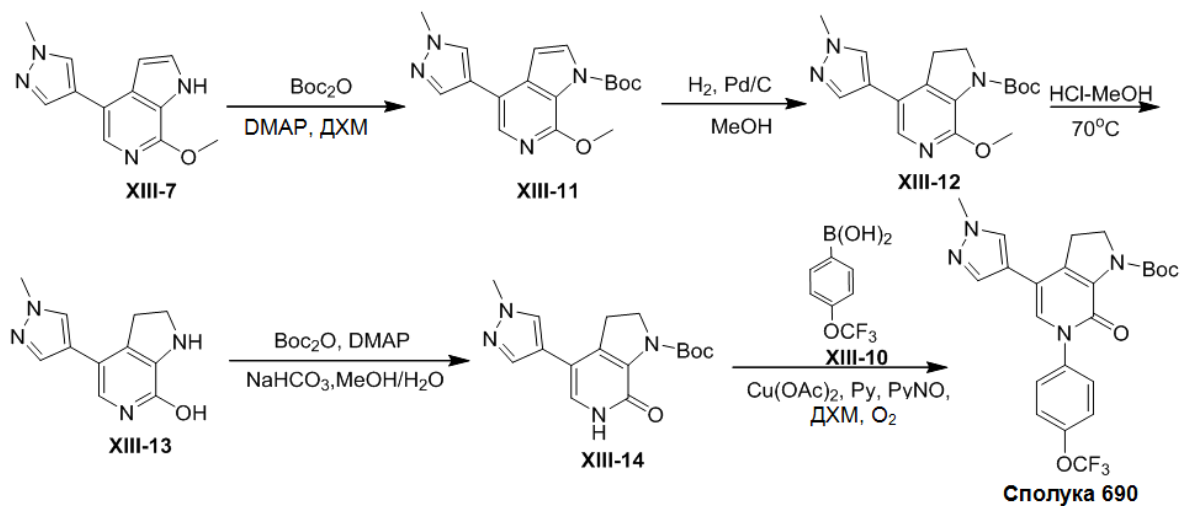
[0432] Сполуки 652 і 653 одержували шляхом взаємодії 4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону з 1-бром-2-фторетаном у присутності Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ДМФА з наступною комбінацією по Сузукі з відповідними складними ефірами боронових кислот. Сполука 652: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12,96 (ушир. s, 1H), 8,03 (ушир. s, 2H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,66 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 4,69 (m, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 407,1. Сполука 653: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,65 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,84-4,77 (m, 3H), 4,69 (m, 1H), 3,87 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 421,1.

[0433] Сполуку 655 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 593, у якій 1-(дифторметокси)-4-йодбензол використовували замість XIII-10, а в якості каталізаторів реакції використовували CuI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 8-гідроксихінолін у ДМСО/діоксані. Реакційну суміш продували N<sub>2</sub> і перемішували при температурі 110 °С протягом ночі. На останній стадії реакції комбінації Pd-118 і K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> використовували замість Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 7,32-7,14 (m, 4H), 6,59 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[0434] Сполуку 691 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 593, з використанням 4-бром-1-(2-етоксиетил)-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону замість Сполуки XIII-8b. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,83 (ушир. s., 2H), 7,51 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,29 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,47 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,76 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,81 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,45 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,15 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 433,1.

[0435] Сполуку 692 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 593, з використанням 4-бром-1-(2-ізопропоксиетил)-6-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону замість Сполуки XIII-8b. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,85 (ушир. s., 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,74 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,79 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,52~3,45 (m, 1H), 1,09 (d, J=6,0 Гц, 6H).

[0436] Сполуку 693 одержували шляхом комбінації по Сузукі 4-бром-6-(4-(трифторметокси)феніл)-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом, каталізуємою за допомогою Pd-118/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> у суміші діоксан/H<sub>2</sub>O, з наступною реакцією з ацетилхлоридом з одержанням кінцевого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,53 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,28 (t, J=8,2 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,04 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H).



[0437] Сполуку XIII-7 (2,5 г, 11 ммоль) розчиняли в ДХМ (20 мл), потім додавали DMAP (98 мг, 0,66 ммоль) і Boc<sub>2</sub>O (2,87 г, 13 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 1 год, потім розчинник видаляли під вакуумом з одержанням Сполуки XIII-11 (3,3 г, вихід 91,6 %).

[0438] Сполуку XIII-11 (4 г, 12,2 ммоль) розчиняли в MeOH (40 мл), потім додавали Pd/C (400 мг, 10 %). Отриману суміш тричі продували азотом і потім перемішували при температурі 70 °С

протягом 40 год. Далі розчинник видаляли під вакуумом з одержанням Сполуки XIII-12 (3,1 г, вихід 77 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

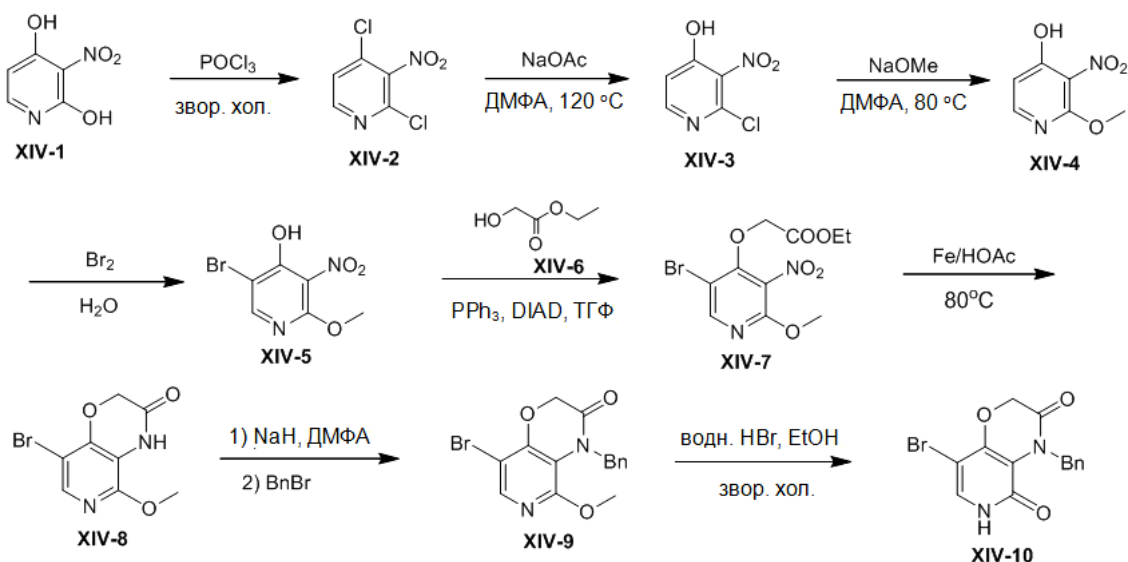
[0439] Сполуку XIII-12 (3,3 г, 10,3 ммоль) розчиняли в HCl-MeOH (4 М, 30 мл). Отриману суміш перемішували при температурі 70 °С протягом 2 год. Далі розчинник видаляли під вакуумом з одержанням Сполуки XIII-13 (2,1 г, вихід 97 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

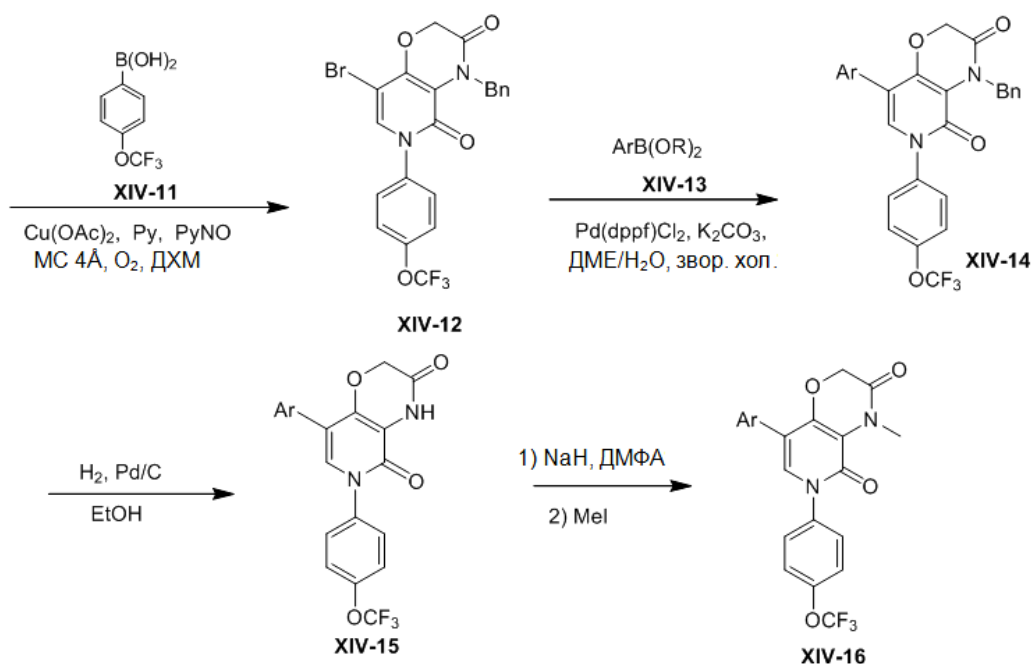
[0440] Сполуку XIII-13 (1,5 г, 6,9 ммоль) розчиняли в нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) і MeOH/H<sub>2</sub>O (об./об.=1/1, 20 мл), потім додавали DMAP (102 мг, 0,69 ммоль) і Вос<sub>2</sub>O (2,27 г, 1,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 48 год. Далі отриману суміш піддавали екстракції за допомогою EA, об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували під вакуумом з одержанням твердої речовини жовтуватого кольору. Отриманий неочищений продукт очищали з одержанням Сполуки XIII-14 (380 мг, 16,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0441] Сполуку XIII-14 піддавали взаємодії зі Сполукою XIII-10 згідно зі стандартною методикою, описаною в даному документі, з одержанням Сполуки 690 (230 мг, 41,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>HЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,51 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,11 (t, J=8,3Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05 (t, J=8,3 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 477,2.

Приклад 5-G

Синтез Сполук 50-53 (схема XIV)





[0442] Сполуку XIV-1 (10 г, 64,1 ммоль) додавали в  $\text{POCl}_3$  (20 мл), отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш охолоджували до к. т. і доливали до насиченого водяного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , отриману суміш піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ:ЕА=10:1) з одержанням Сполуки XIV-2 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (10 г, вихід 83 %).  $^1\text{НЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  8,45 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H).

[0443] До розчину Сполуки XIV-2 (10 г, 52,1 ммоль) у ДМФА (60 мл) додавали  $\text{NaOAc}$  (10,3 г, 125 ммоль), отриману реакційну суміш перемішували при температурі  $120^\circ\text{C}$  протягом 3 год. Суміш охолоджували до к. т. і доливали до води, піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ:ЕА=1:1) з одержанням Сполуки XIV-3 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (5,4 г, вихід 60 %).  $^1\text{НЯМР}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$  8,14 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H).

[0444] До розчину Сполуки XIV-3 (5,4 г, 31,03 ммоль) у ДМФА (30 мл) додавали  $\text{NaOMe}$  (8,4 г, 155,17 ммоль), отриману реакційну суміш перемішували при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом 10 год. Суміш охолоджували до к. т., доливали до води і піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ:ЕА=1:1) з одержанням Сполуки XIV-4 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (4,5 г, вихід 85 %).  $^1\text{НЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  11,48 (ушир. s, 1H), 8,10 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 6,71 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,11 (s, 3H).

[0445] До суспензії Сполуки XIV-4 (4,5 г, 26,47 ммоль) у воді (30 мл) по краплях додавали  $\text{Br}_2$  (5,3 г, 33,35 ммоль) при к. т., отриману реакційну суміш перемішували протягом 30 хв, а потім нагрівали при температурі  $50^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом з одержанням Сполуки XIV-5 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. (3,0 г, вихід 46 %).  $^1\text{НЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,29 (s, 1H), 4,08 (s, 3H).

[0446] У колбу вносили Сполуку XIV-5 (2,49 г, 10 ммоль, 1 екв.), XIV-6 (1,25 г, 12 ммоль, 1,2 екв.),  $\text{PPh}_3$  (3,14 г, 12 ммоль, 1,2 екв.) і 30 мл безводного ТГФ, тричі проводили продувку азотом. В отриману суміш по краплях додавали DIAD (2,42 г, 12 ммоль, 1,2 екв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Після цього отриману суміш нагрівали до к. т. і перемішували протягом ще 16 год. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=5:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (100 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії з одержанням Сполуки

XIV-7 (3 г, вихід 89 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,27 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[0447] У колбу вносили Сполуку XIV-7 (3 г, 8,96 ммоль, 1 екв.), порошок Fe (2 г, 35,82 ммоль, 4 екв.) і 40 мл  $\text{AcOH}$ . Отриману суміш нагрівали при температурі 80 °C протягом 3 год. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=3:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш охолоджували до к. т., доводили рН до рН=7-8 насиченим водн.  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , проводили екстракцію за допомогою EtOA (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії з одержанням Сполуки XIV-8 (1,5 г, вихід 65 %). МС (IEP)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  260,8.

[0448] До розчину Сполуки XIV-8 (1 г, 3,86 ммоль, 1 екв.) в 15 мл ДМФА додавали NaN (60 %, 185 мг, 4,63 ммоль, 1,2 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при температурі 0 °C протягом 30 хв. Після цього додавали VnBr (792 мг, 4,63 ммоль, 1,2 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 16 год при к. т. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=3:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOA (80 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії з одержанням XIV-9 (1,2 г, вихід 89 %). МС (IEP)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  350,9.

[0449] До розчину Сполуки XIV-9 (50 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 6 мл EtOH додавали 1 мл водн. HBr (40 %). Отриману суміш нагрівали при температурі 100 °C протягом 1 год. Аналіз за допомогою ТШХ (ЕА) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш охолоджували до к. т., доводили рН до рН=7-8 насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$ , проводили екстракцію за допомогою EtOA (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням Сполуки XIV-10 (45 мг, вихід 95 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  12,49 (ушир. s, 1H), 7,26-7,22 (m, 6H), 5,64 (s, 2H), 4,73 (s, 2H).

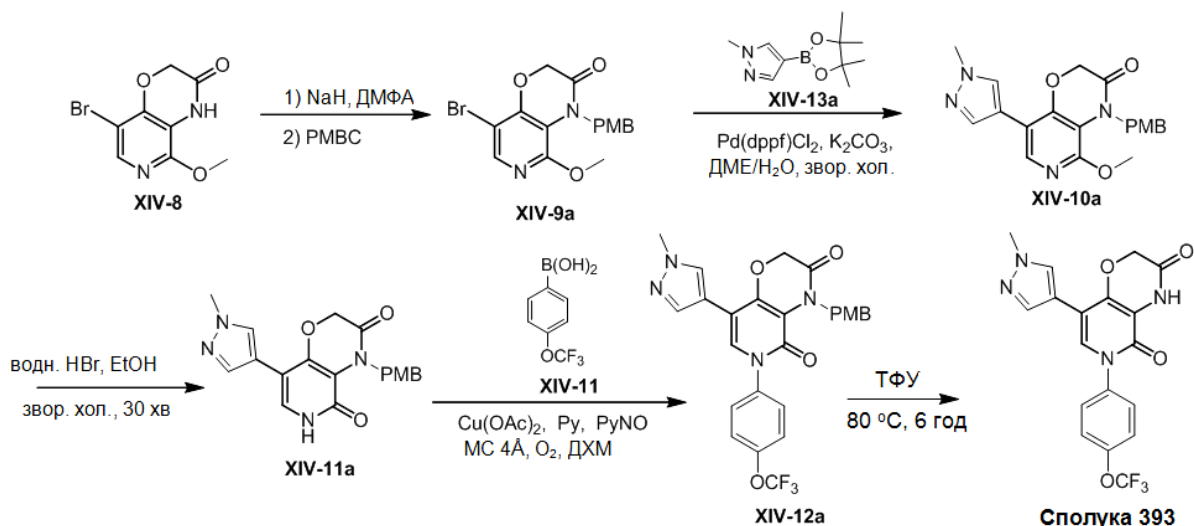
[0450] Одержання Сполуки XIV-12 проводили згідно із загальною методикою, описаною для синтезу Сполуки X-6.

[0451] Сполуку 50 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 40, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки X-7.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30-7,17 (m, 11H), 5,58 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  496,9.

[0452] Сполуку 51 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 40.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,29-7,19 (m, 11H), 7,05-7,02 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). МС (IEP)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  511,2.

[0453] Сполука 52: У колбу вносили Сполуку 51 (340 мг, 0,67 ммоль), Pd/C (34 мг, 10 % моль) і 10 мл EtOH. Отриману суміш перемішували протягом 30 год в атмосфері водню (приблизно 345 кПа (50 psi)). Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=1:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш фільтрували; фільтрат концентрували з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ із одержанням Сполуки 52 (190 мг, вихід 68 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,40-7,38 (m, 4H), 7,12-7,10 (m, 3H), 4,74 (s, 2H). МС (IEP)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  421,2.

[0454] Сполука 53: До розчину Сполуки 52 (100 мг, 0,24 ммоль, 1 екв.) в 5 мл ДМФА додавали NaN (14 мг, 0,54 ммоль, 1,5 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при температурі 0 °C протягом 30 хв. Після цього в колбу додавали MeI (50,7 мг, 0,54 ммоль, 1,5 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 16 год при к. т. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=1:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ із одержанням Сполуки 53 (55,5 мг, вихід 54 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,51-7,48 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

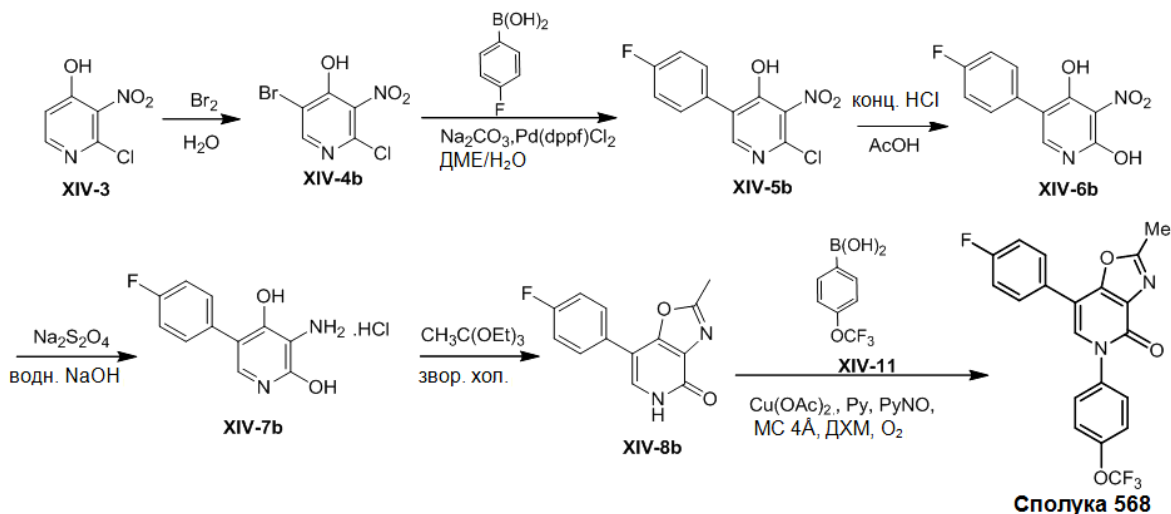


[0455] До розчину Сполуки XIV-8 (200 мг, 0,77 ммоль, 1 екв.) в 10 мл ДМФА додавали NaH (60 %-а дисперсія в мінеральному маслі, 60 мг, 1,16 ммоль, 1,5 екв.) при 0 °С. Отриману суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 30 хв. Після цього в колбу додавали PMBC (181 мг, 1,16 ммоль, 1,5 екв.). Отриману суміш перемішували протягом ще 16 год при к. т. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ/ЕА=3/1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш розбавляли водою (20 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOA (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=3/1) з одержанням Сполуки XIV-9a (245 мг, вихід 85 %). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 379,0.

[0456] Сполуку XIV-12a одержували згідно зі схемою, представленою вище. МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 526,9.

[0457] Отриману суміш Сполуки XIV-12a (100 мг, 0,19 ммоль) і 5 мл ТФО нагрівали при температурі 80 °С протягом 6 год. Аналіз за допомогою ТШХ (ЕА) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш охолоджували до к. т., більшу частину ТФО упарювали, отриманий залишок нейтралізовували насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ (ЕА) з одержанням Сполуки 393 (72,3 мг, вихід 93 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,06 (ушир. s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 406,9.

[0458] Сполуку 396 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XIV-12a, з використанням метиліодиду замість PMBC. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,64-7,61 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 420,9.



[0459] Сполуку XIV-5b одержували зі Сполуки XIV-3 у дві стадії шляхом бромовання і комбінації по Сузукі з (4-фторфеніл)бороноювою кислотою з використанням стандартної методики, описаної в даному документі.

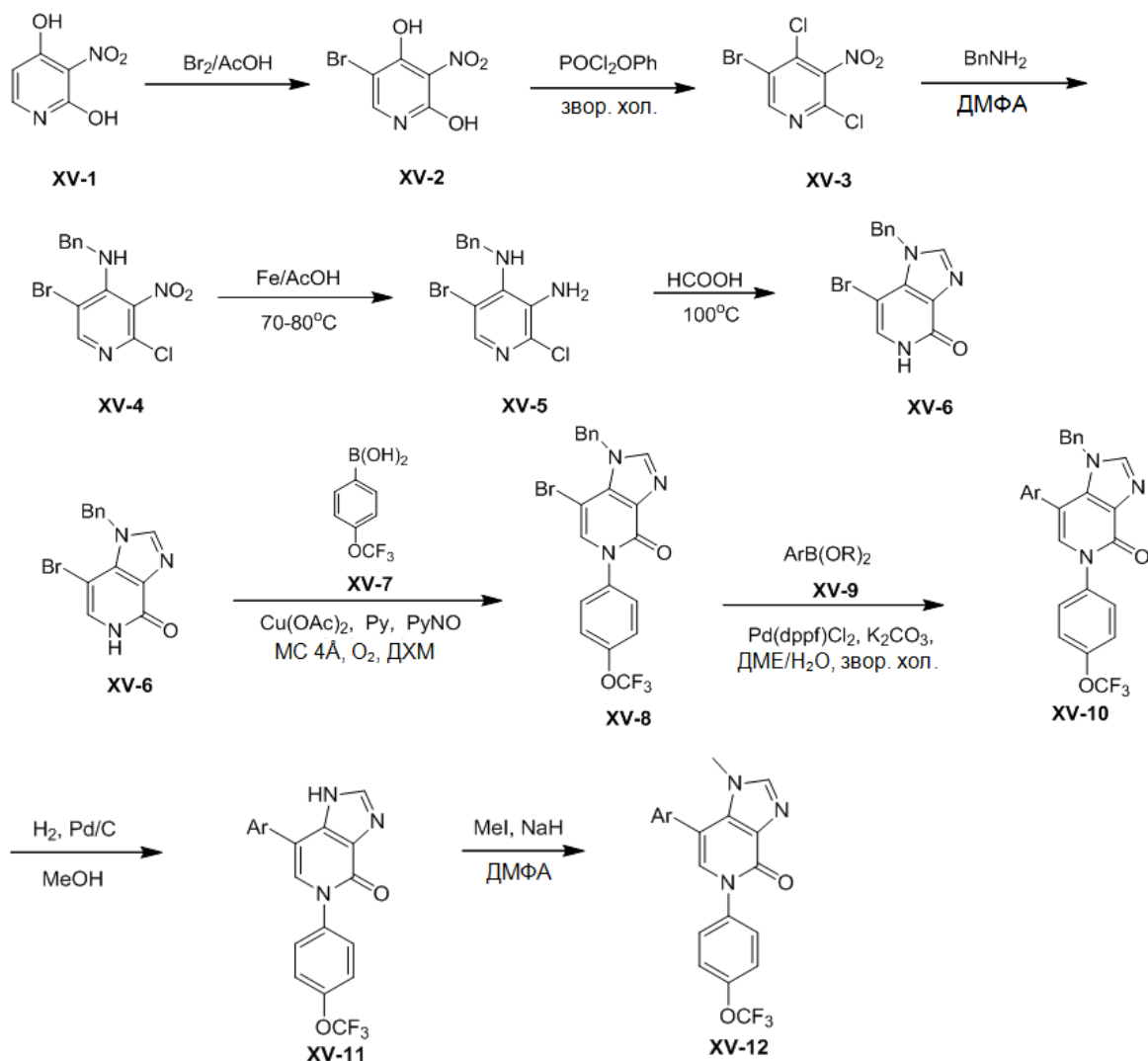
5 [0460] Розчин Сполуки XIV-5b (1,5 г, 5,6 ммоль) у конц. HCl/AcOH (14 мл, об./об.= 1/1) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням Сполуки XIV-6b без додаткового очищення (1,1 г, вихід 78 %).

10 [0461] Сполуку XIV-6b (1,1 г, 4,4 ммоль) додавали у водн. NaOH (15 мл, 1M). Далі додавали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1,5 г, 8,8 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. у темряві протягом 1 год. Після завершення реакції по даним ТШХ (ПЕ/ЕА =1:2) отриману суміш підкисляли до pH=5~6, потім піддавали екстракції за допомогою ЕА. Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом з одержанням Сполуки XIV-7b без додаткового очищення (0,8 г, вихід 83 %).

15 [0462] Суміш Сполуки XIV-7b (0,8 г, 3,6 ммоль) в CH<sub>3</sub>C(OEt)<sub>3</sub> (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш фільтрували, і залишок на фільтрі промивали ЕА/ПЕ (1:1) з одержанням неочищеної Сполуки XIV-8b (340 мг, вихід 39 %).

20 [0463] Сполуку 568 одержували за допомогою комбінації по Сузукі Сполуки XIV-8b зі Сполукою XIV-11 з використанням стандартної методики, описаної в даному документі. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 300 МГц) δ 7,78 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J =8,4 Гц, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 2,59 (s, 3H).

Приклад 5-Н





[0464] До розчину Сполуки XV-1 (15 г, 96,2 ммоль) в AcOH (120 мл) додавали Br<sub>2</sub> (16,7 г, 105,8 ммоль). Після додавання отриману реакційну суміш перемішували при температурі 70 °C протягом 30 хв. Далі отриману реакційну суміш доливали до льодяної води, отриманий осад збирали шляхом фільтрування, промивали водою і сушили при зниженому тиску з одержанням Сполуки XV-2 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (14 г, вихід 60 %). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,85 (s, 1H).

[0465] XV-2 (2 г, 8,5 ммоль) додавали в POCl<sub>2</sub>OPh (10 мл), і потім отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш охолоджували до к. т. і нейтралізовували насиченим водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, отриману суміш піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ:ЕА=10:1) з одержанням Сполуки XV-3 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. (1,5 г, вихід 65 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 8,71 (s, 1 H).

[0466] До розчину Сполуки XV-3 (544 мг, 2 ммоль) в 10 мл ДМФА додавали BnNH<sub>2</sub> (268 мг, 2 ммоль) при 0 °C. Отриману суміш перемішували протягом 18 год при к. т. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=5:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії з одержанням Сполуки XV-4 у вигляді твердої речовини білого кольору (400 мг, вихід 58 %). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 342,2.

[0467] До розчину Сполуки XV-4 (200 мг, 0,58 ммоль, 1 екв.) в 6 мл AcOH додавали порошок Fe (131 мг, 2,34 ммоль, 4 екв.). Отриману суміш нагрівали при температурі 70-80 °C і перемішували протягом 3 год. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=5:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш охолоджували до к. т., нейтралізовували насиченим водн. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ із одержанням неочищеної Сполуки XV-5 (182 мг, вихід 100 % неочищеної речовини). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 313,9.

[0468] Суміш Сполуки XV-5 (1,5 г, 4,8 ммоль, 1 екв.) і 20 мл мурашиної кислоти нагрівали при температурі 100 °C протягом 18 год. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., нейтралізовували насиченим водн. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували з одержанням Сполуки XV-6 (1,2 г, вихід 82 %). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 304,0.

[0469] Одержання Сполуки XV-8 проводили згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки X-6 (1,1 г, вихід 61 %). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 465,9.

[0470] Сполуку 54 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 40. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,75 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26-6,90 (m, 10H), 6,55-6,50 (m, 2H), 4,92 (s, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 480,2.

[0471] Сполуку 55 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 40, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки X-7. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,73 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32-7,19 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,73-6,63 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 466,0.

[0472] Сполука XV-11: У колбу вносили Сполуку XV-10, Pd/C (10 % моль) і EtOH. Отриману суміш перемішували протягом 24 год в атмосфері водню (приблизно 345 кПа (50 psi)). Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=1:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш фільтрували; фільтрат концентрували з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ із одержанням Сполуки XV-11.

[0473] Сполуку 56 одержували в результаті каталітичного гідрогенування Сполуки 54 з використанням Pd/C. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 13,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 390,0.

[0474] Сполуку 57 одержували в результаті каталітичного гідрогенування Сполуки 55. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 12,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 3,99 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 376,0.

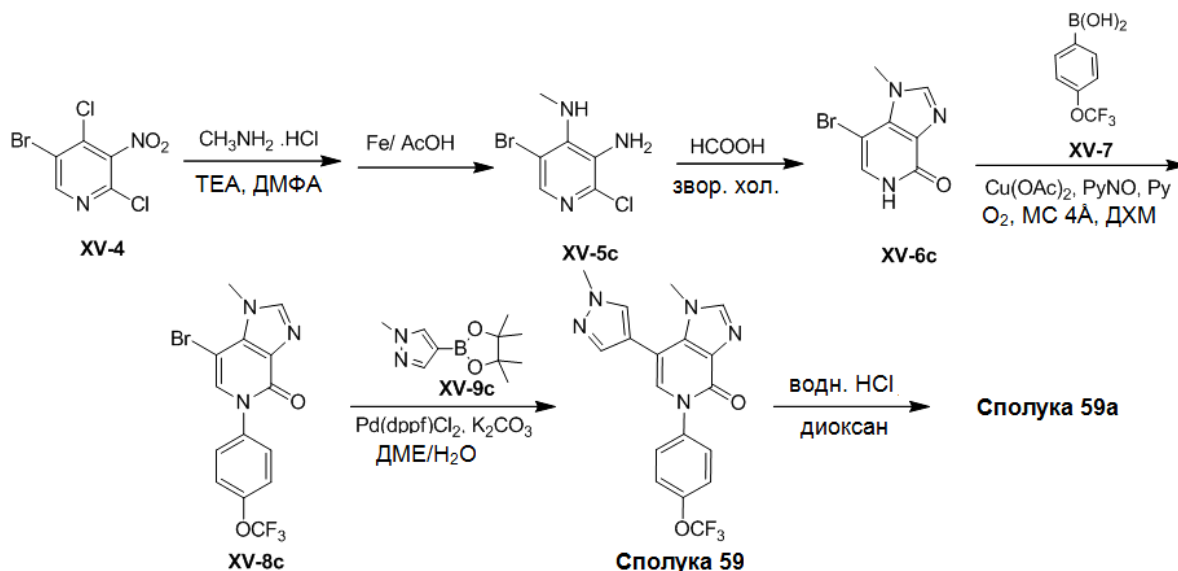
[0475] XV-12: До розчину Сполуки XV-11 (1 екв.) у ДМФА додавали NaN (1,5 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при температурі 0 °C протягом 30 хв. Після цього додавали MeI (1,5 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 16 год при к. т. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ:ЕА=1:1) показав, що реакція завершилася. Отриману суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином,

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки XV-12.

[0476] Сполуку 58 одержували шляхом взаємодії Сполуки 56 з  $\text{NaN}$  у ДМФА, а після цього з  $\text{MeI}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,90-7,75 (m, 3H), 7,56-7,13 (m, 7H), 4,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 404,0.

[0477] Сполуку 59 одержували зі Сполуки 57.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 4,17 (s, 3H), 3,97 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 390,1.

Альтернативний синтез Сполуки 59



[0478] Альтернативний синтез Сполуки 59 проводили відповідно стандартній методиці, описаної в даному документі. Сіль HCl сполуки 59a:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,43 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,54 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 390,1.

[0479] Сполуку 636 одержували згідно з модифікованим способом синтезу, де XV-3 піддавали реакції з етиламіном замість бензиламіну з наступними реакціями комбінації по Сузукі. Замість  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  використовували  $\text{Pd-118}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,51 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,01 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,06 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

[0480] Сполуку 637 одержували шляхом комбінації по Сузукі модифікованого Сполуки XV-5 (де бензил замінений етилом) з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом з наступною взаємодією з HCOOH.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,2 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,04 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,11 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

[0481] Сполуку 638 одержували відповідно до тієї самої методиці, яку використовували для синтезу Сполуки 637, з використанням Вос-захищеного складного ефіру боронової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,41 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,16 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,28 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

[0482] Сполуку 640 одержували відповідно до тієї самої методиці, яку використовували для синтезу Сполуки 636, з Вос-захищеним складним ефіром боронової кислоти замість останньої реакції комбінації по Сузукі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  13,07 (ушир. s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,51 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,97 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,02 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). Сіль HCl Сполуки 640a:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,65 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,05 (q,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,08 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H).

[0483] Сполуку 641 одержували шляхом гідрогенування (приблизно 345 кПа (50 psi)) Сполуки XV-8 в етанолі з використанням Pd/C при 40 °C протягом ночі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 6H), 6,78 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H). Сіль HCl сполуки 641a:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 6H), 6,83 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H).

[0484] Сполуку 639 одержували шляхом гідрогенування модифікованої Сполуки XV-8 (де бензил замінений етилом) з використанням Pd/C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,14 (s, 1H),



7,55 (m, 5H), 6,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,23 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,40 (t, J=6,8 Гц, 3H). Сіль HCl сполуки 639a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,69 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 4H), 6,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,43 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[0485] У якості альтернативи, Сполука 639 може бути отримана в результаті взаємодії Сполуки 641 з NaN з наступною взаємодією з етилідідом.

[0486] Сполуку 642 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XV-8 з 1-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом з наступним зняттям захисту з бензильної групи з використанням KOT-Bu у ДМСO.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,17 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[0487] Сполуку 643 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XV-8 з 1-ізопропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом з наступним зняттям захисту з бензильної групи з використанням KOT-Bu у ДМСO.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  13,63 (ушир. s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,52 (m, 2H), 1,44 (d, J=6,4 Гц, 6H).

[0488] Сполуку 644 одержували шляхом комбінації по Сузукі модифікованого Сполуки XV-8 (де бензил замінений метилом) з 1-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом з використанням Pd-118 і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  у діоксані/ $\text{H}_2\text{O}$  при нагріванні протягом 8 год.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,16 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,40 (t, J= 8,8 Гц, 3H).

[0489] Сполуку 645 одержували шляхом Комбінації по Сузукі модифікованої Сполуки XV-8 (де бензил замінений метилом) з 1-ізопропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом з використанням Pd-118 і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  у діоксані/ $\text{H}_2\text{O}$  при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 8 год.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,04 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 6H).

[0490] Сполуку 646 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XV-8 з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом, потім зняття захисту з бензильної групи за допомогою KOT-Bu з наступним депротонуванням за допомогою NaN у ДМФА, а потім реакції з 1-бром-2-фторетаном.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

[0491] Сполуку 665 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XV-8 з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом, потім зняття захисту з бензильної групи за допомогою KOT-Bu з наступним депротонуванням за допомогою NaN у ДМФА, а потім взаємодії з MeI.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1.

[0492] Сполуку 669 одержували шляхом взаємодії 7-бром-3-етил-3H-імідазо[4,5-c]піридин-4(5H)-ону зі Сполукою XV-7 згідно зі стандартною реакцією, каталізуємою ацетатом міді/піридином/піридин-N-оксидом, у ДМФА при 100 °C з одержанням 7-бром-3-етил-5-(4-(трифторметокси)феніл)-3H-імідазо[4,5-c]піридин-4(5H)-ону з наступною комбінацією по Сузукі із трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилатом, що каталізується Pd-118/ $\text{K}_3\text{PO}_4$  у суміші діоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  в умовах нагрівання зі зворотним холодильником з одержанням кінцевого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,86 (ушир. s, 1H), 8,43 (ушир. s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (ушир. s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,45 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1.

[0493] Сполуку 670 одержували шляхом взаємодії Сполуки 642 з етилідідом у присутності NaN у розчині в ДМФА при к. т. протягом 2 год.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,56 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,24 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,59-1,51 (m, 6H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,1.

[0494] Сполуку 671 одержували шляхом взаємодії Сполуки 643 з етилідідом у присутності NaN у розчині в ДМФА при к. т. протягом 2 год.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 9H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,9.

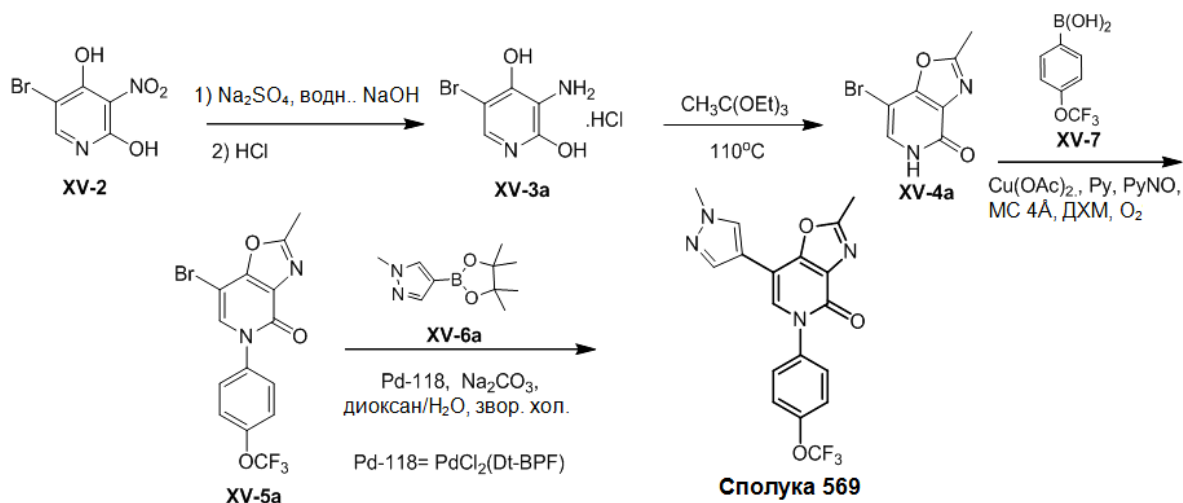
[0495] Сполуку 673 одержували шляхом взаємодії Сполуки 643 з метилідідом у присутності NaN у розчині в ДМФА при к. т. протягом 2 год.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,84 (d, J=10,0 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,38-7,34 (m, 3H), 4,57 - 4,52 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,1.

[0496] Сполуку 672 одержували шляхом взаємодії Сполуки XV-8 із трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилатом, каталізуємою за допомогою

Pd-118/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> у суміші діоксан/H<sub>2</sub>O в умовах нагрівання зі зворотним холодильником протягом ночі з наступним видаленням захисної групи з бензильної групи з використанням t-BuOK у ДМСО/ТГФ при к. т. протягом 1 год в атмосфері кисню. МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 361,9. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 13,66 (ушир. s, 1H), 12,87 (ушир. s, 1H), 8,45 (ушир. s, 1H), 8,31 (ушир. s, 1H), 8,19 (ушир. s., 1H), 7,79 (ушир. s, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H).

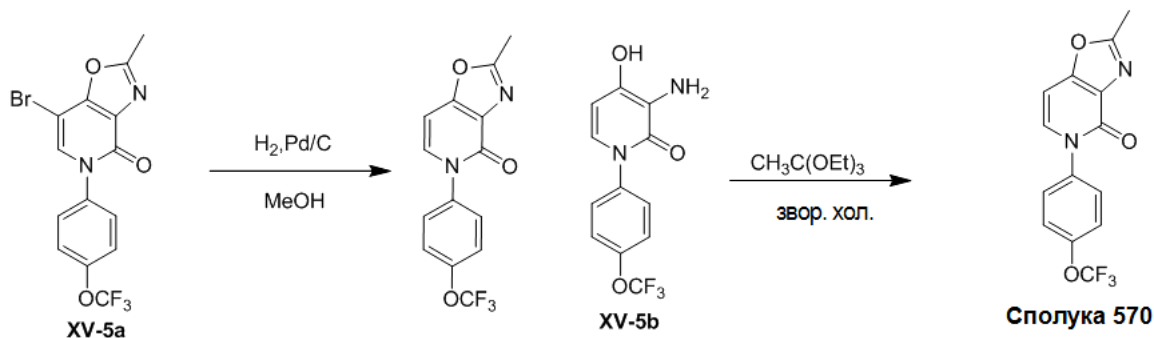
[0497] Сполуку 674 одержували шляхом взаємодії 7-бром-1,2-диметил-1H-імідазо[4,5-c]піридин-4(5H)-ону зі Сполукою XV-7 згідно зі стандартною реакцією, що каталізується ацетатом міді/піридином/піридин-N-оксидом, у ДМФА при 100 °С з одержанням 7-бром-1,2-диметил-5-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-імідазо[4,5-c]піридин-4(5H)-ону з наступною комбінацією по Сузукі з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом, що каталізується Pd-118/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> у суміші діоксан/H<sub>2</sub>O в умовах нагрівання зі зворотним холодильником з одержанням кінцевого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 404,1.

[0498] Сполуку 675 одержували згідно з методикою, аналогічно методиці синтезу Сполуки 674, з використанням трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 13,07 (ушир. s, 1H), 7,98 (ушир. s, 1H), 7,69 (ушир. s, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 390,0.



[0499] Сполуку XV-4a одержували у дві стадії зі Сполуки XV-2 згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки XIV-7b і Сполуки XIV-8b. Сполуку XV-5a одержували за допомогою комбінації по Сузукі Сполуки XV-4a і Сполуки XV-7 з використанням стандартної методики, описаної в даному документі.

[0500] Сполуку 569 одержували за допомогою комбінації по Сузукі Сполуки XV-5a і Сполуки XV-6a згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 209. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,40 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

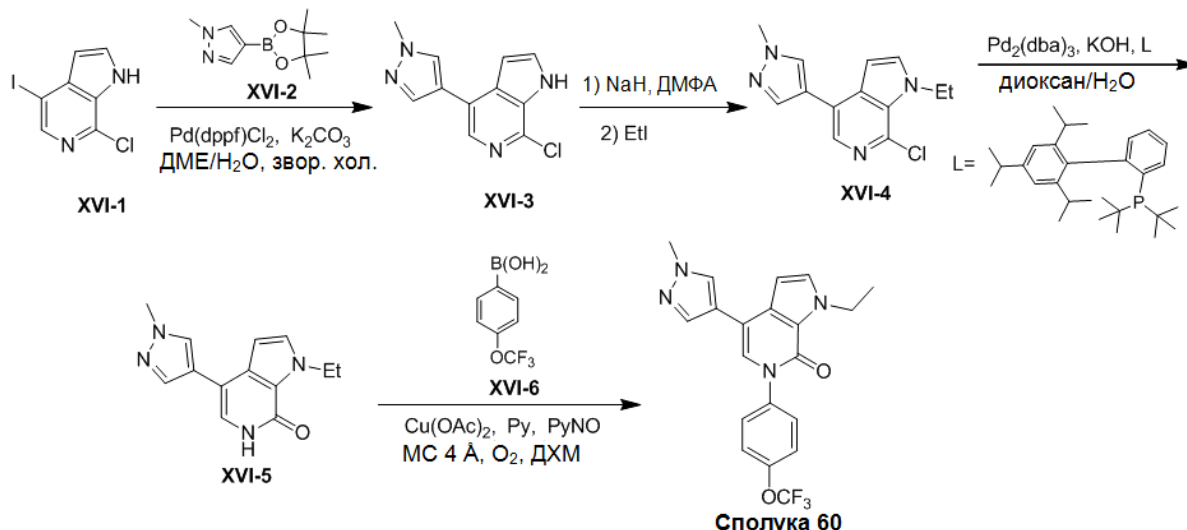


[0501] До розчину Сполуки XV-5a (150 мг, 0,39 моль) в MeOH (10 мл) додавали Pd/C (20 мг), отриману суміш перемішували при к. т. в атмосфері H<sub>2</sub> протягом ночі. Після завершення реакції,

за даними аналізу за допомогою ТШХ (ЕА:ПЕ=1:1), суміш фільтрували, фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням суміші Сполуки 570 і Сполуки XV-5b. Отриману суміш додавали в  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$  (10 мл). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш фільтрували, отриманий залишок на фільтрі збирали і очищали за допомогою преп. ТШХ (ЕА:ПЕ=1:1) з одержанням Сполуки 570 (50 мг, вихід 41 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  7,77 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 6,94 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,59 (s, 3H).

Приклад 5-I

Синтез Сполук 60-63 (схема XVI)



[0502] Сполуку XVI-3 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XIII-7. МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  233,0.

[0503] Сполуку XVI-4 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XV-12, з використанням етилїодиду замість метилїодиду. МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  261,1.

[0504] Сполуку XVI-5: У колбу вносили Сполуку XVI-4 (150 мг, 0,57 ммоль, 1 екв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (285 мг, 0,46 ммоль, 0,8 екв.),  $\text{KOH}$  (383 мг, 6,84 ммоль, 12 екв.), ліганд (252 мг, 0,57 ммоль, 1 екв.), 10 мл діоксану і 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , тричі проводили продувку азотом. Отриману суміш нагрівали при температурі 100 °С протягом 10 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою етилацетату (50 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Проводили очищення за допомогою преп. ТШХ із одержанням Сполуки XVI-5 (130 мг, вихід 72 %). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  243,1.

[0505] Сполуку 60 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання X-6.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,34 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,18 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,47 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,61 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,48 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  403,1.

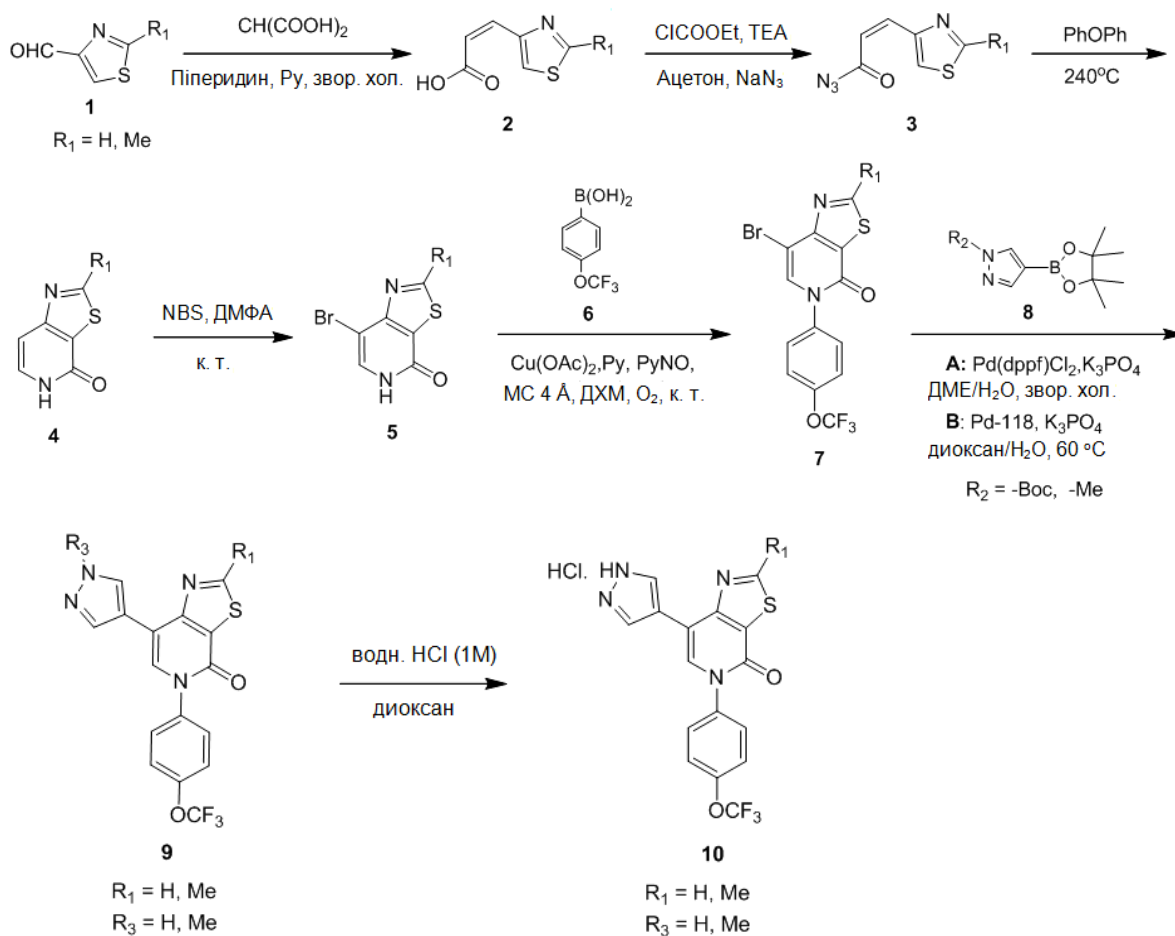
[0506] Сполуку 61 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XII-7, з використанням (4-етокси-2-метилфеніл)боронової кислоти замість Сполуки XII-6.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  9,03 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,86 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 4,07 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  359,9.

[0507] Сполуку 62 одержували зі Сполуки 61 згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 46.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,93 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,90 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 2H), 4,07 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,44 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  376,0.

[0508] Сполуку 63 одержували зі Сполуки 61 згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 47.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,93 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,90 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,08 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  362,0.

Приклад 5-J

Синтез Сполук 582-584 і 586-587



5 [0509] У колбу вносили Сполуку 1 (3,0 г, 1 екв.), малонову кислоту (1,2 екв.), піридин (20 мл), піперидин (1,56 мл). Отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 90 °С протягом 2 год, охолоджували, концентрували при зниженому тиску, отриманий залишок розбавляли водою, і доводили рН до рН≈5 шляхом додавання водн. HCl, тверду речовину фільтрували і промивали водою, отриману тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням сполуки 2.

10 [0510] До розчину сполуки 2 (1,0 г, 1,0 екв.) і TEA (1,3 екв.) в 20 мл ацетону по краплях додавали ClCOOEt (1,2 екв.) при 0 °С. Отриману суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 1 год. Отриману суміш додавали в розчин азиду натрію (4 екв.) в 30 мл ацетону і води (об./об.=1:1) при 0 °С і перемішували протягом 30 хв. Отриману суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням сполуки 3.

15 [0511] Сполуку 3 додавали в 10 мл оксидибензолу. Отриману суміш перемішували при температурі 240 °С протягом 2 год, отриману суміш охолоджували до к. т. і перемішували протягом ночі, отриману тверду речовину коричневого кольору фільтрували і промивали за допомогою EtOAc з одержанням сполуки 4 у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору.

20 [0512] Суспензію Сполуки 4 (1 екв.), N-бромсукциніміду (1,1 екв.) і 50 мл ДМФА перемішували при к. т. протягом 4 год. Суміш фільтрували; отримані тверді речовини послідовно промивали невеликими кількостями ДХМ і сушили з одержанням сполуки 5 у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

25 [0513] Сполуку 7 одержували в результаті взаємодії сполуки 5 зі сполукою 6 з використанням Способу 1, описаного в даному документі.

30 [0514] Сполуку 9 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки 7 з відповідним складним ефіром 8 боронової кислоти з використанням стандартної методики А або В, описаної в даному документі.

[0515] Сполуку 582 одержували згідно з методикою А.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  12,96 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,58 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  378,9.

[0516] Сполуку 583 одержували згідно з методикою А.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=9,6$  Гц, 2H), 7,72 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,58 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,89 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  393,0.

[0517] Сполуку 584 одержували згідно з методикою В.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=9,2$  Гц, 3H), 7,38 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  407,0.

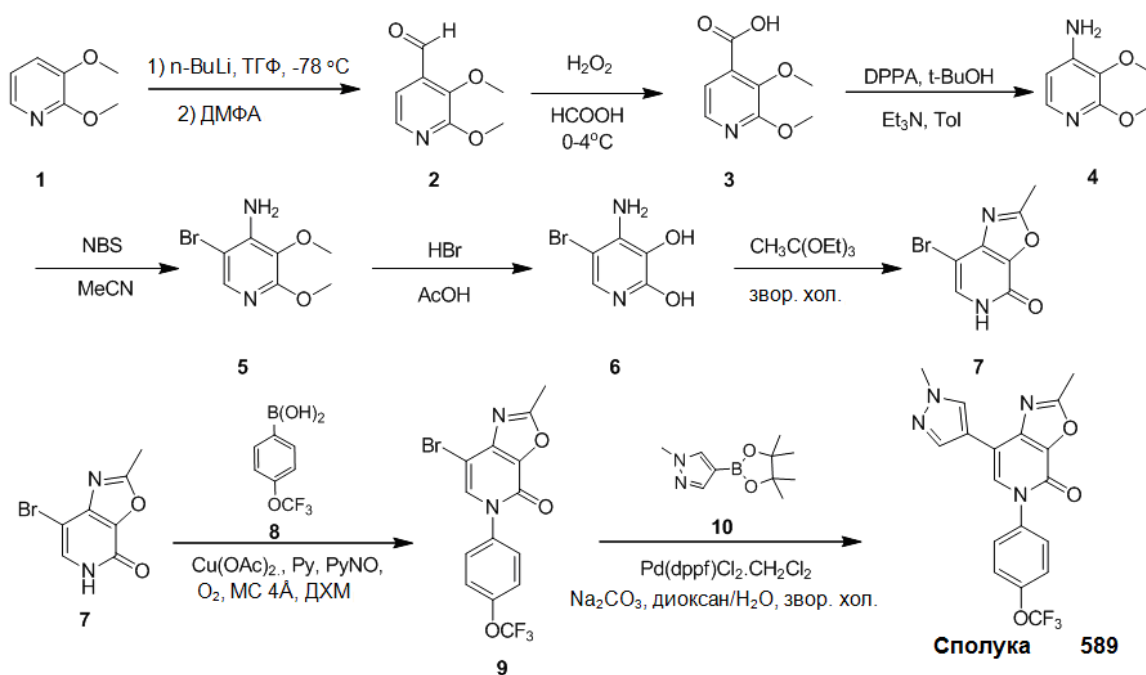
[0518] Сполуку 586 одержували згідно з методикою А.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,57 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 2,90 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  483,0.

[0519] Сполуку 587 одержували згідно з методикою В.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  12,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,58 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 2,91 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  392,7.

[0520] Сполуку 585 одержували шляхом комбінації по Сузукі 2-метилтіазоло[5,4-с]піридин-4(5H)-ону з (4-(трифторметокси)феніл)бороновою кислотою з використанням того самого способу, який описаний для синтезу Сполуки 7.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,76 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,96 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,84 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  326,8.

Приклад 5-К

Синтез Сполуки 589



[0521] До розчину сполуки 1 (5 г, 36 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали n-BuLi (2,5 М у гексані, 31,5 мл, 79 ммоль) при -78 °С, потім отриману суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 1 год. Додавали ДМФА (12 мл, 157,5 ммоль) при -78 °С, і потім отриману суміш перемішували при температурі 0 °С протягом ще 1 год. Після завершення реакції отриману суміш гасили насиченим водн. NH $_4$ Cl. Суміш концентрували під вакуумом, отриманий залишок розподіляли між H $_2$ O і EtOAc. Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na $_2$ SO $_4$ , концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=4:1) з одержанням сполуки 2 (1,5 г, вихід 25 %).

[0522] До розчину сполуки 2 (1,5 г, 9,0 ммоль) в НСООН (20 мл) додавали H $_2$ O $_2$  (3,1 г, 27 ммоль) при 0~4 °С. Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Після завершення реакції отриману суміш гасили за допомогою водн. NaHSO $_3$ . Суміш концентрували під вакуумом, отриманий залишок розподіляли між H $_2$ O і EtOAc. Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na $_2$ SO $_4$ , концентрували під вакуумом. Отриманий



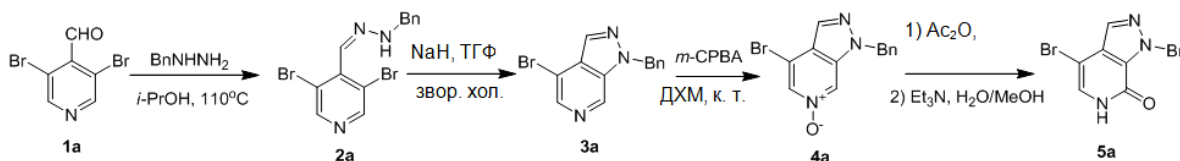
неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=1:1) з одержанням сполуки 3 (1,5 г, вихід 94 %).

[0523] До розчину сполуки 3 (1,5 г, 8,2 ммоль) у толуолі (20 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (2,1 г, 20,5 ммоль), молекулярне сито 4Å (3,0 г). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 0,5 год. Далі по черзі додавали t-BuOH (0,73 г, 9,8 ммоль), DPPA (2,4 г, 8,6 ммоль). Отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш фільтрували, отриманий фільтрат розподіляли між H<sub>2</sub>O і EtOAc. Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=3:1) з одержанням сполуки 4 (500 мг, вихід 42 %).

[0524] Сполуку 6 одержували шляхом бромовання сполуки 4 з використанням NBS з наступним гідролізом за допомогою HBr. Суміш сполуки 6 (300 г, 1,5 ммоль) в CH<sub>3</sub>C(OEt)<sub>3</sub> (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали ЕА/ПЕ (об./об.=1/1) з одержанням сполуки 7 (150 мг, вихід 44 %). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 230,8.

[0525] Сполуку 589 одержували зі сполуки 7 у результаті двох стадій комбінації по Сузукі, як показано на наведеній вище схемі. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, J=4,5 Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

[0526] Одержання Сполуки 588:



[0527] Отриману суміш сполуки 1a (16 г, 60,4 ммоль, 1 екв.), BnNHNH<sub>2</sub> (15 г, 129,3 ммоль, 2 екв.) в 100 мл i-PrOH запаювали і нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 110 °C протягом 20 хв. Аналіз за допомогою ТШХ (ПЕ/ЕА=5/1) показав, що реакція завершилася. Суміш охолоджували до к. т. Отриманий осад фільтрували і промивали холодним i-PrOH з одержанням Сполуки 2a у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. (16,5 г, вихід 74 %).

[0528] Сполуку 2a (12 г, 32,5 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 1200 мл ТГФ, обробляли NaH (60 %-а дисперсія в мінеральному маслі, 1,56 г, 39,02 ммоль, 1,2 екв.). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Отриману суміш охолоджували до к. т. Реакцію повільно гасили водою, проводили екстракцію за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили очищення на колонку (ПЕ/ЕА =20/1~5/1) з одержанням сполуки 3a (5,5 г, вихід 59 %).

[0529] До розчину сполуки 3a (5,5 г, 19,1 ммоль, 1 екв.) в 100 мл ДХМ додавали m-CPBA (6,5 г, 38,2 ммоль, 2 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 18 год при к. т. Реакційну суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили очищення на колонку (ПЕ/ЕА =5/1~1/1) з одержанням сполуки 4a (5,2 г, вихід 89 %).

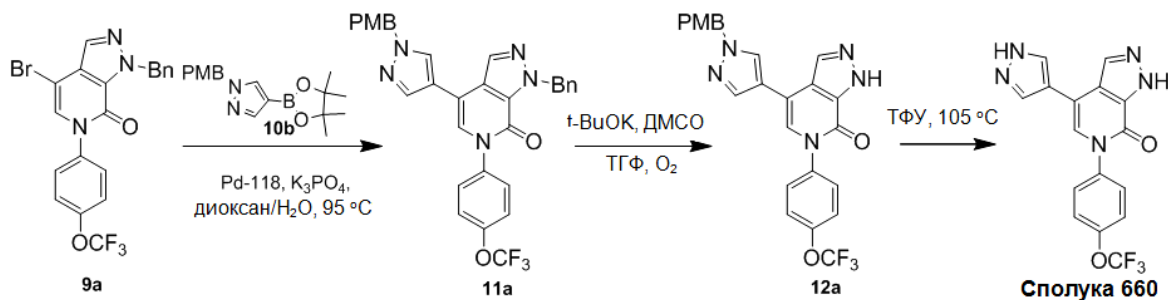
[0530] Розчин сполуки 4a (4 г, 13,1 ммоль, 1 екв.) в 70 мл Ac<sub>2</sub>O нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Усі летучі речовини видаляли під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли за допомогою MeOH, і доводили рН до рН=7-8 за допомогою Et<sub>3</sub>N. Отриману суміш перемішували протягом 4 год при к. т. Реакційну суміш розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (150 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА =5/1~1/1) з одержанням сполуки 5a (0,6 г, вихід 15 %). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 305,9.

[0531] Сполуку 588 одержували зі сполуки 5a у три стадії шляхом комбінації по Сузукі зі сполукою 8 з наступною комбінацією по Сузукі зі сполукою 10 і потім зняття захисту з бензильної групи з використанням KOt-Bu у ДМСО. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 14,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57-7,51 (m, 3H), 3,88 (s, 3H).

[0532] Сіль HCl - Сполука 588a:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,57 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  376,0.

[0533] Сполуки 657 і 658 одержували шляхом взаємодії Сполуки 588 з етиліодидом і NaN у ДМФА. Сполука 657:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,44 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,53 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). Сполука 658:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,72 (q,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,40 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H).

[0534] Одержання Сполуки 660:



[0535] До розчину сполуки 9a (1,8 г, 3,88 ммоль, 1 екв.) у діоксані/H<sub>2</sub>O (72 мл, об./об.=5/1) додавали K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,6 г, 7,76 ммоль, 2 екв.), сполуку 10b (1,47 г, 4,66 ммоль, 1,2 екв.) і Pd-118 (125 мг, 0,19 ммоль, 0,05 екв.). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали при температурі 95 °C протягом 8 год. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА=1/1) з одержанням сполуки 11a у вигляді твердої речовини білого кольору (1,3 г, вихід 59 %).

[0536] До розчину сполуки 11a (1,3 г, 2,27 ммоль, 1 екв.), ДМСO (1,77 г, 22,76 ммоль, 10 екв.) у ТГФ (75 мл) додавали t-BuOK (5,1 г, 45,4 ммоль, 20 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішували в атмосфері кисню при к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш гасили водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА=1/3) з одержанням неочищеної сполуки 12a (1,1 г, вихід 100 %).

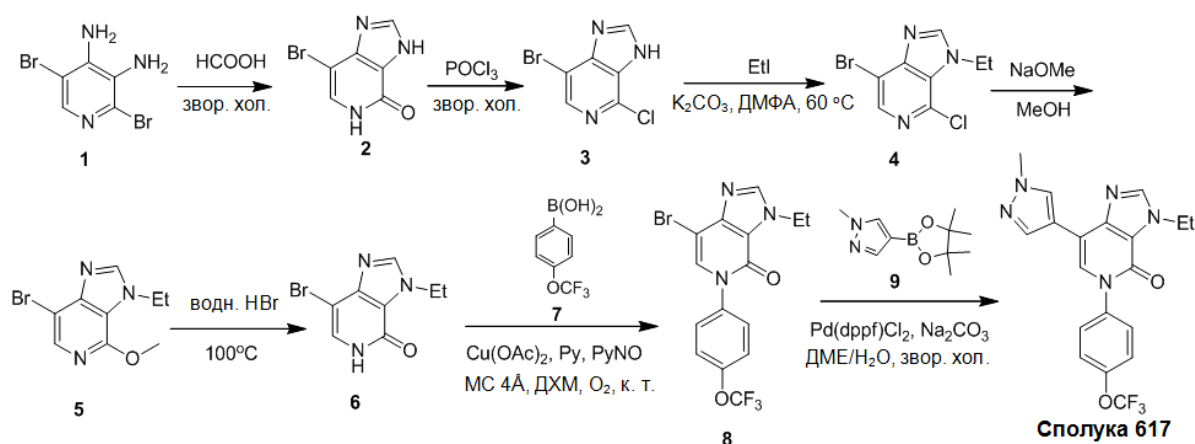
[0537] Розчин сполуки 12a (320 мг, 0,66 ммоль, 1 екв.) у ТФО (5 мл) нагрівали при температурі 105 °C протягом 3 год. Суміш охолоджували до к. т.. Усі летучі речовини видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок нейтралізовували насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили очищення за допомогою колонкової хроматографії з одержанням Сполуки 660 (180 мг, вихід 75 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  14,27 (ушир. s, 1H), 13,00 (ушир. s, 1H), 8,38 (ушир. s, 1H), 8,25 (ушир. s, 1H), 8,01 (ушир. s, 1H), 7,67 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,50 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+Na$ ) $^+$  383,9.

[0538] Сполуки 659 і 661 одержували шляхом взаємодії сполуки 12a з етиліодидом і NaN у ДМФА, поділу отриманих двох проміжних сполук і наступної обробки кожної з них за допомогою ТФО з одержанням кінцевих продуктів. Сполука 659:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  13,01 (ушир. s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (ушир. s, 2H), 7,63 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,53 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,43 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,51 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  389,9. Сполука 661:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  13,04 (br, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27-8,14 (br, 2H), 7,68 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,72 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,40 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  389,9.

[0539] Сполуку 689 одержували шляхом взаємодії сполуки 9a з (4- фторфеніл)бороновою кислотою, що каталізується за допомогою Pd-118/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> у діоксані/H<sub>2</sub>O при 90 °C з наступним зняттям захисту з бензильної групи за допомогою t-BuOK з одержанням кінцевого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 4H), 7,39 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,19 (t,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,08 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$  390,0.

Приклад 5-L

## Синтез Сполуки 617



5 [0540] До розчину сполуки 1 (10 г, 37,8 ммоль) додавали 20 мл НСООН. Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували, очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ: МеОН=5:1) з одержанням сполуки 2 (8 г, вихід 99 %).

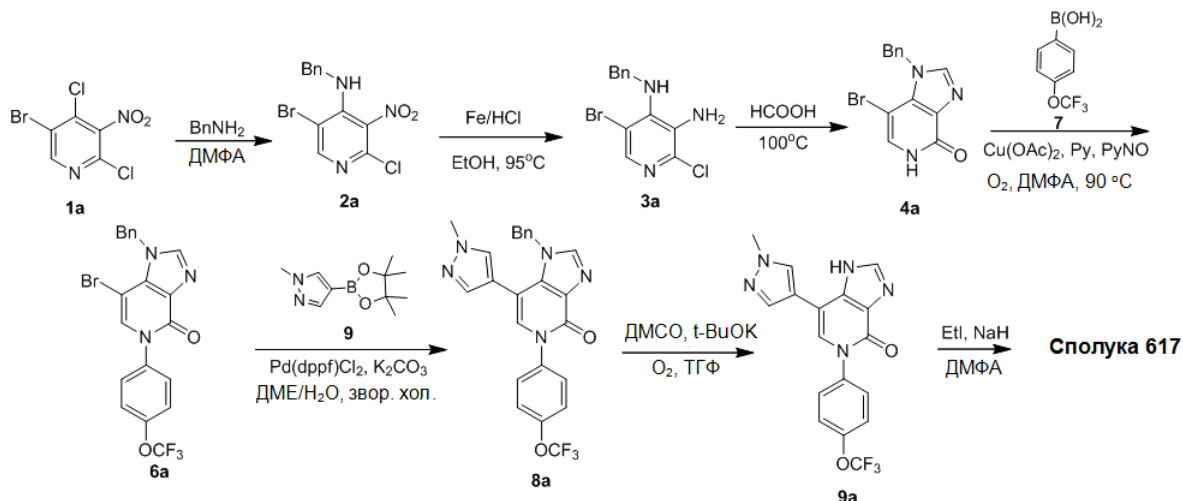
10 [0541] Суміш сполуки 2 (8,0 г, 37,4 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Отриману суміш охолоджували до к. т. Потім суміш повільно доливали до води, доводили рН до рН=7~8 насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>, проводили екстракцію за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=2:1-1:1) з одержанням сполуки 3 (4,57 г, вихід 53 %).

15 [0542] Сполуки 4-8 одержували згідно з методиками, аналогічними описаним в прикладі 5-F.

[0543] Сполуку 617 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору шляхом комбінації по Сузукі сполуки 8 зі сполукою 9 згідно зі стандартною методикою, описаною в даному документі.

## Альтернативний синтез Сполуки 617

20



25 [0544] Докладна методика альтернативного синтезу Сполуки 617 описана вище. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,45 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

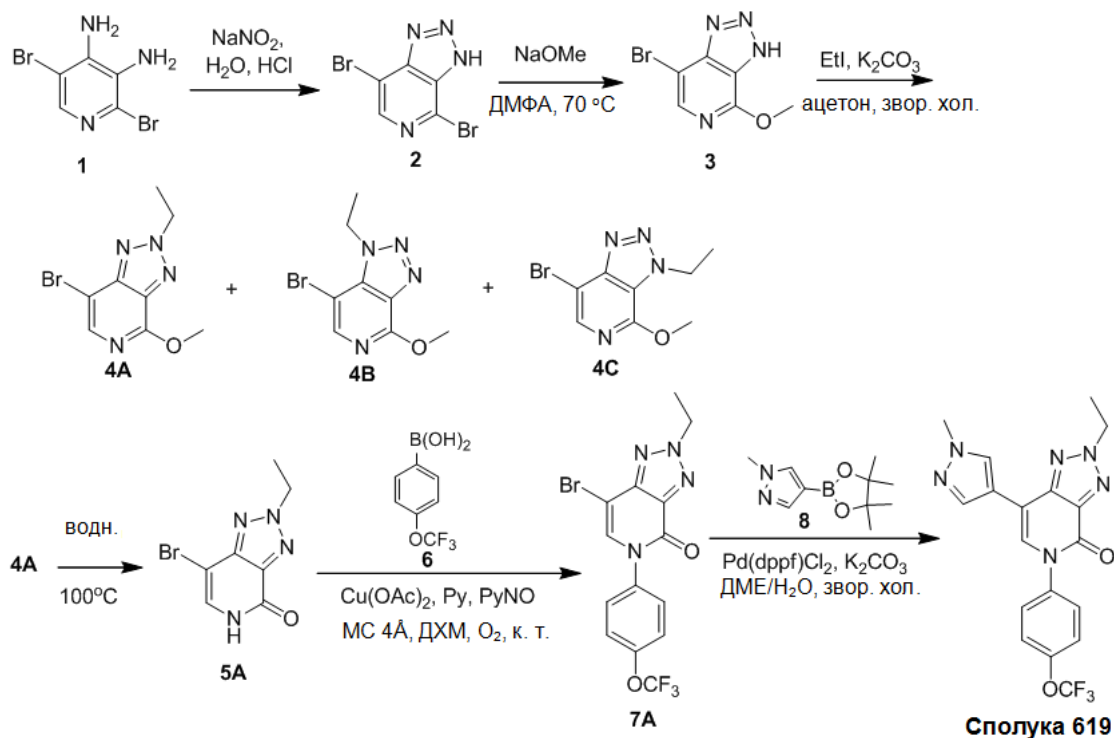
[0545] Сполуку 618 одержували шляхом комбінації по Сузукі сполуки 6 зі сполукою 9 з наступним кислотним гідролізом за допомогою HBr. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,20 (d, J= 6,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,56 (d, J= 7,2 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,53 (t, J= 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 244,1.

30

## Приклад 5-М

## Синтез Сполуки 619





5 [0546] Розчин  $\text{NaNO}_2$  (7,8 г, 113,3 ммоль) у воді (30 мл) по краплях додавали в розчин сполуки 1 (20 г, 75,5 ммоль) в 2 н. соляній кислоті (100 мл) при 0 °С, і перемішували протягом 1 год при 0 °С. Отриманий осад фільтрували, промивали льодяною водою і сушили під вакуумом з одержанням сполуки 2 (17 г, вихід 82 %) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору.

10 [0547] Сполуки 3, 4А-4С, 5А і 7А одержували згідно з методиками, аналогічними описаним в прикладі 5-ґ.

[0548] Сполуку 619 одержували шляхом комбінації по Сузукі сполуки 7а зі сполукою 8 згідно зі стандартною методикою, описаною в даному документі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,38 (d,  $J=8,4$  Гц, 3H), 4,78 (q,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,74 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H).

[0549] Сполуку 620 одержували згідно з методикою, аналогічною описаній для синтезу Сполуки 619, з використанням Вос-захищеного складного ефіру боронової кислоти замість сполуки 8.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  12,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,57 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,79 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,63 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

20 [0550] Сполуку 624 одержували зі сполуки 4В згідно із загальною методикою, описаною вище.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 4,42 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,20 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405,1.

[0551] Сполуку 633 одержували зі сполуки 4В згідно із загальною методикою, описаною вище, з одержанням проміжної сполуки 7В з наступним гідрогенуванням з використанням Pd/C з одержанням кінцевого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,46 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,37-7,33 (m, 3H), 6,50 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,60 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,64 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  324,9.

[0552] Сполуку 625 одержували зі сполуки 4С згідно із загальною методикою, описаною вище.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,59 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,86 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405,1.

30 [0553] Сполуку 630 одержували зі сполуки 4С згідно із загальною методикою, описаною вище з одержанням проміжної сполуки 7С з наступним гідрогенуванням з використанням Pd/C з одержанням кінцевого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,46 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,38 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,19 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,93 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,92 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,63 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  325,1.

35 [0554] Сполуку 634 одержували шляхом комбінації по Сузукі сполуки 7С із трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилатом з використанням Pd-118,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  у діоксані/ $\text{H}_2\text{O}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  13,1 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H),

7,93 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,86 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,53 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 391,1.

5 [0555] Сіль НСІ сполуки 634а: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,36 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,86 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,53 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 391,0.

[0556] Сполуку 621 одержували шляхом Комбінації по Сузукі сполуки 4С зі сполукою 8 з наступним гідролізом за допомогою НВr. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,8 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,85 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (t, J=7,2 Гц, 3H).

10 [0557] Сполуку 622 одержували шляхом Комбінації по Сузукі сполуки 4В зі сполукою 8 з наступним гідролізом за допомогою НВr. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,66 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[0558] Сполуку 623 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору шляхом захисту аміногрупи сполуки 3 з використанням SEMCl і NaH у ДМФА з наступною комбінацією по Сузукі зі сполукою 8 і потім гідролізом за допомогою НСІ в MeOH. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,89 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 216,9.

15 [0559] Сполуку 631 одержували зі Сполуки 623 шляхом спочатку захисту триазольного водню за допомогою Ttt-Cl, потім комбінації по Сузукі з (4-(трифторметокси)феніл)бороновою кислотою з використанням стандартної методики, описаної в даному документі з наступним зняттям захисту в розчині НСІ/MeOH. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,38 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 376,9.

[0560] Сполуку 632 одержували шляхом взаємодії 3-бензил-7-бром-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-4(5Н)-ону зі сполукою 6 з наступним зняттям захисту з Вz-групи з використанням Pd/C в атмосфері водню (приблизно 310 кПа (45 Psi)) при к. т. протягом ночі. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,67-7,60 (m, 3H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,82 (ушир. s, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 296,9.

25 [0561] Сполуку 635 одержували згідно зі схемою синтезу, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 619, з використанням ізопропілідиду замість етилідиду в реакції зі сполукою 3. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,37 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,75 (d, J= 6,8 Гц, 6H).

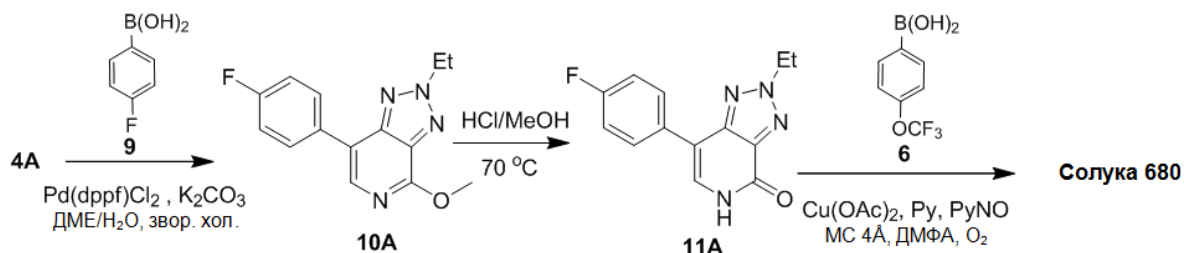
30 [0562] Сполуку 676 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 619. Спочатку одержували 7-бром-3-ізопропіл-4-метокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин шляхом взаємодії сполуки 3 з ізопропілідидом з наступною комбінацією по Сузукі зі сполукою 8, що каталізується Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, і наступним кислотним гідролізом з одержанням 1-ізопропіл-7-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-4(5Н)-ону. На останній стадії проводили реакцію комбінації зі сполукою 6, що каталізується ацетатом міді, з одержанням зазначеного кінцевого продукту. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,41 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 5,73~5,66 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,75 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 418,9.

40 [0563] Сполуку 677 одержували аналогічно одержанню Сполуки 676 з використанням 7-бром-1-ізопропіл-4-метокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридину в якості вихідної речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,67~4,57 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,55 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 418,8.

45 [0564] Сполуку 679 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 676, з використанням 7-бром-2-(2-фторетил)-4-метокси-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридину в якості вихідної речовини у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,09-5,06 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

50 [0565] Сполуку 684 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 676, з використанням 7-бром-3-(2-фторетил)-4-метокси-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридину в якості вихідної речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,47 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 5,27 (t, J= 4,8 Гц, 1H), 5,22 (t, J= 4,8 Гц, 1H), 5,04 (t, J= 4,8 Гц, 1H), 4,92 (t, J= 4,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).

55 [0566] Сполуку 687 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 676, з використанням 7-бром-1-(2-фторетил)-4-метокси-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридину в якості вихідної речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,85 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,73 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,65 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,60 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).



[0567] Суміш Сполуки 4А (1,0 г, 3,906 ммоль, 1екв.), сполуки 9 (820 мг, 5,859 ммоль, 1,5екв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (287 мг, 0,391 ммоль, 0,1екв.) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,08 г, 7,812 ммоль, 2екв.) у ДМЕ/Н<sub>2</sub>О (20 мл, об./об.=5/1) продували за допомогою N<sub>2</sub>. Далі отриману суміш перемішували при температурі 80 °С в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 1 год. Додавали 30 мл води, і проводили екстракцію за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищали з одержанням сполуки 10А (750 мг, вихід 71 %).

[0568] Суміш сполуки 10А (650 мг, 2,39 ммоль) в НСІ/МеОН (4М, 50 мл) перемішували при температурі 70 °С протягом ночі. Суміш концентрували, і доводили рН до рН =7~8 насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>. Суміш фільтрували, і залишок на фільтрі сушили під вакуумом з одержанням сполуки 11А (570 мг, вихід 92 %).

[0569] У колбу вносили Сполуку 11А (250 мг, 0,97 ммоль, 1 екв.), сполуку 6 (260 мг, 1,26 ммоль, 1,3 екв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (351 мг, 1,94 ммоль, 2 екв.), Py (230 мг, 2,91 ммоль, 3 екв.), піридин-N-оксид (184 мг, 1,94 ммоль, 2 екв.) і молекулярні сита 4А (150 мг) у ДМФА. Отриману суміш перемішували в атмосфері O<sub>2</sub> при к. т. протягом ночі. Суміш концентрували і додавали 50 мл води. Отриману суміш піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищали з одержанням Сполуки 680 (300 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,02 (dd, J=5,6, 8,8 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,78 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,59 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 419,0.

[0570] Сполуку 682 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 680, з використанням Сполуки 4В в якості вихідної речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,43 (dd, J=3,2, 8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[0571] Сполуку 683 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 680, з використанням Сполуки 4С в якості вихідної речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,93-7,90 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,99 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,67 (t, J=7,2 Гц, 3H).

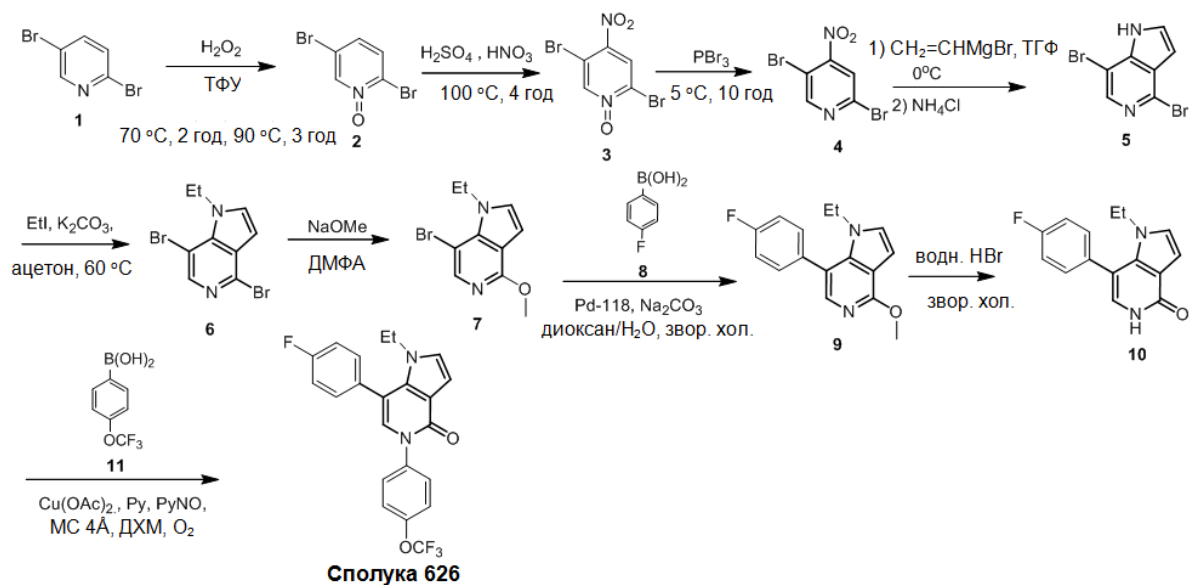
[0572] Сполуку 685 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 680, з використанням 4-(трибутилстаніл)піридазину замість сполуки 9 з каталізом за допомогою Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> у діоксані при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після гідролізу за допомогою НСІ замість сполуки 6 використовували (4-етокси-2-метилфеніл)боронову кислоту з одержанням кінцевого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 9,70 (s, 1H), 9,22 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=2,4, 5,4 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 4,80 (q, J=7,4 Гц, 2H), 4,08 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,76 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,45 (t, J=7,0 Гц, 3H).

[0573] Сполуку 686 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 619, з використанням (4-етокси-2-метилфеніл)боронової кислоти замість сполуки 6 з одержанням кінцевого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,77 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,08 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,75 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,45 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[0574] Сполуку 688 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 619, з використанням (4-(2-метоксиетокси)феніл)боронової кислоти замість сполуки 6 з одержанням кінцевого продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,06 (dd, J=2,0, 6,8 Гц, 2H), 4,77 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,19 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,74 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 5-N

Синтез Сполуки 626



[0575] До розчину сполуки 1 (40 г, 186,8 ммоль) у ТФО (200 мл) повільно додавали пероксид водню (30 %, 35 мл). Отриману суміш перемішували при температурі 70 °С протягом 2 год і при 90 °С протягом ще 3 год. Отриману суміш охолоджували до к. т., а після цього наливали на роздроблений лід. Отриману суміш піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 2 (45 г, вихід 96 % неочищеної речовини), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

[0576] Сполуку 2 (45 г, 180 ммоль) при перемішуванні додавали до суміші концентрованої сірчаної кислоти (200 мл) і азотної кислоти, що димить (150 мл) при к. т. Отриману суміш нагрівали до 100 °С і потім перемішували протягом 2 год. Отриманій реакційній суміші дозволяли охолонути до к. т., і потім її наливали на роздроблений лід. Отриману суміш нейтралізували за допомогою  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  у льодяній бані. Осад фільтрували і промивали за допомогою ПЕ з одержанням сполуки 3 (29,6 г, вихід 56 %).

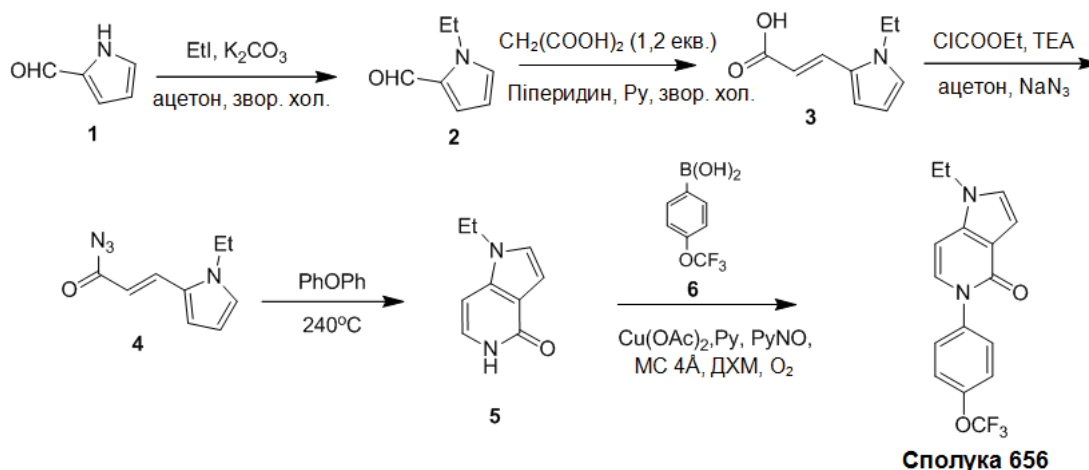
[0577] Сполуку 3 (18 г, 60,84 ммоль) порціями додавали до  $\text{PBr}_3$  (46 мл), що перемішується при 0~5 °С. Отриману суміш перемішували при температурі 5 °С протягом приблизно 7 год, і потім її наливали на роздроблений лід і піддавали екстракції за допомогою ЕА. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ:ЕА=10:1) з одержанням сполуки 4 (10 г, вихід 59 %).

[0578] Сполуки 5-10 одержували згідно із загальною методикою, описаною для синтезу Сполуки 48.

[0579] Сполуку 626 одержували шляхом Комбінації по Сузукі сполук 10 і 11.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,44~7,41 (m, 2H), 7,32 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,14 (t, J=8,4 Гц, 2H), 6,94 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,91~6,89 (m, 2H), 3,67 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 417,1.

Приклад 5-О

Синтез Сполуки 656



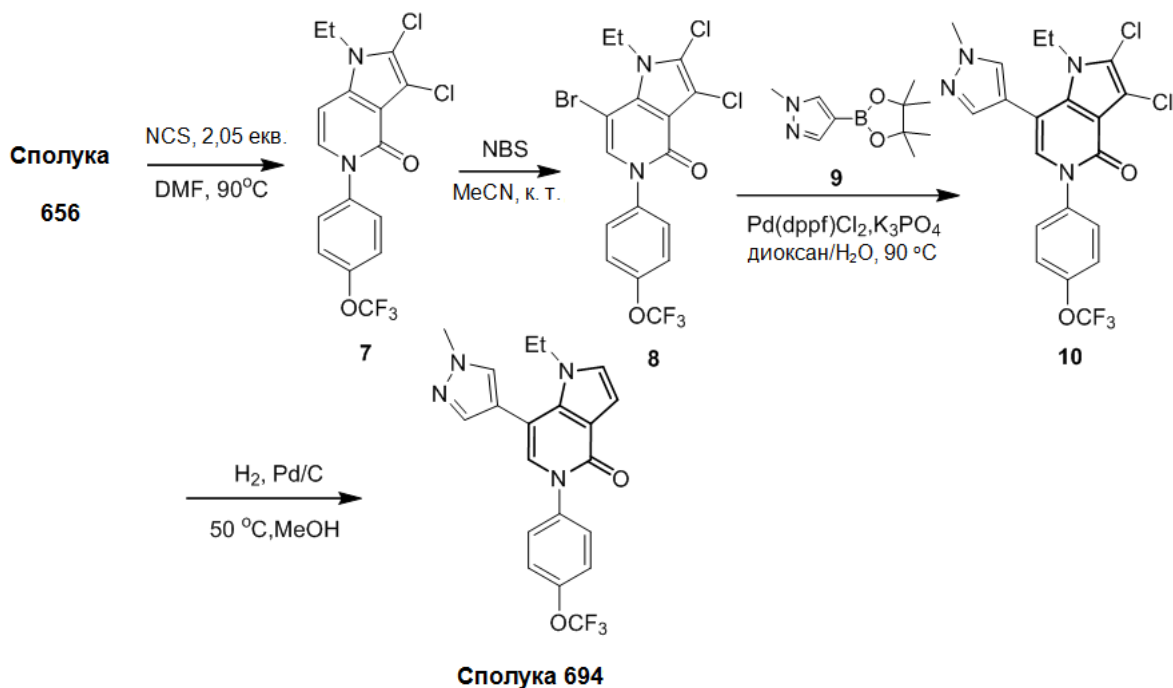
[0580] До розчину сполуки 1 (60 г, 0,63 моль) в ацетоні (500 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (124 г, 0,38 моль). Далі до отриманої суміші, що перемішується, додавали іодетан (118 г, 0,76 моль, 61 мл). Отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т., фільтрували, і випарювали розчинник. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ:ЕА=200:1-100:1) з одержанням сполуки 2 (30 г, вихід 39 %).

[0581] У колбу вносили Сполуку 2 (23 г, 187 ммоль), малонову кислоту (23,3 г, 224 ммоль), піридин (100 мл) і піперидин (22 мл). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Далі суміш охолоджували до к. т. і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли водою, і доводили рН до рН $\approx$ 5 за допомогою водн.  $\text{HCl}$  (2 н.), отриману тверду речовину фільтрували і промивали певною кількістю води, отриману тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням сполуки 3 (26,3 г, вихід 85 %).

[0582] У розчин сполуки 3 (10 г, 73 ммоль) і ТЕА (11,1 г, 109,5 ммоль) в 100 мл ацетону по краплях додавали етилхлорформіат (10 г, 87,6 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 1,5 год. Отриману суміш додавали в розчин азиду натрію (14,3 г, 219 ммоль) в 30 мл ацетону і води (об./об.=1/1) при 0 °С і перемішували протягом 30 хв. Далі отриману суміш нагрівали до к. т. і перемішували протягом ще 2 год. Отриману суміш наливали на льодяну воду, і отриманий осад збирали шляхом фільтрування. Отриману тверду речовину промивали певною кількістю води і сушили під вакуумом з одержанням сполуки 4 (2,87 г, вихід 21 %).

[0583] Сполуку 4 (2,8 г, 15 ммоль) додавали в 20 мл дифенілового ефіру, і отриману суміш перемішували при температурі 240 °С протягом 3 год. Далі суміш охолоджували до к. т., і отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (від ПЕ:ЕА=1:1 до ЕА:MeOH= 100:1) з одержанням сполуки 5 (1,1 г, вихід 46 %).

[0584] До розчину сполуки 5 (200 мг, 1,24 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали сполуку 6 (306,5 мг, 1,49 ммоль),  $\text{Cu(OAc)}_2$  (743 мг, 2,48 ммоль), піридин (1,17 г, 12,4 ммоль, 1,2 мл) і піридин-N-оксид (295 мг, 3,1 ммоль) з наступним додаванням молекулярного сита 4А (100 мг). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 30 °С в атмосфері кисню протягом ночі. Отриману суміш фільтрували і промивали EtOAc; фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=1:1) з одержанням Сполуки 656 (80 мг, вихід 20 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,46 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,48 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС (IEP) m/z (M+H) $^+$  323,0.



[0585] До розчину сполуки 656 (1,8 г, 5,6 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали NCS (1,53 г, 11,5 ммоль). Отриману суміш нагрівали при температурі 90 °С протягом 2 год. Далі отриману суміш промивали водою і піддавали екстракції за допомогою ЕА. Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений осад очищали з одержанням сполуки 7 (1,6 г, вихід 73 %).

[0586] До розчину сполуки 7 (1,0 г, 2,56 ммоль) в MeCN (20 мл) додавали NBS (543 мг, 3,07 ммоль) при 0~5 °С. Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Далі суміш концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали з одержанням сполуки 8 (0,5 г, вихід 42 %).

[0587] До суміші сполуки 8, що перемішується (800 мг, 1,7 ммоль) і сполуки 9 (530 мг, 2,55 ммоль) у діоксані/H<sub>2</sub>O (30 мл, об.: об.=5:1) додавали K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (720 мг, 3,4 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (125 мг, 0,17 ммоль) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш нагрівали при температурі 90 °С протягом ночі. Отриману суміш доливали до води, піддавали екстракції за допомогою EtOAc, Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували під вакуумом, отриманий залишок очищали з одержанням сполуки 10 (310 мг, вихід: 38,8 %).

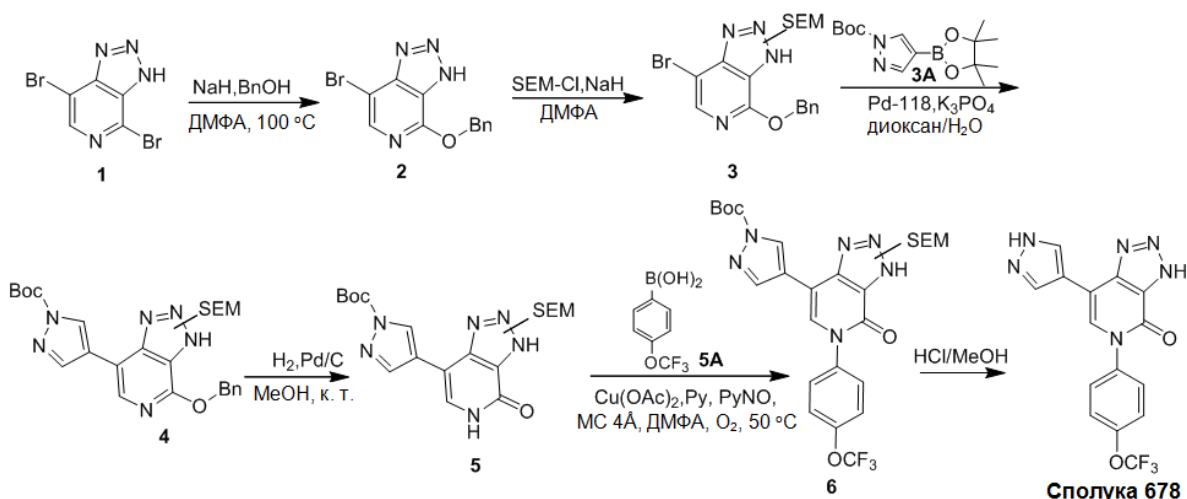
[0588] Сполуку 10 (250 мг, 0,53 ммоль) розчиняли в MeOH (20 мл), додавали Pd/C (30 мг) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>, отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі за допомогою балона з H<sub>2</sub> при 50 °С. Отриману суспензію фільтрували через шар цілитель. Залишок на фільтрі промивали MeOH, об'єднаний фільтрат концентрували під вакуумом, Отриманий неочищений продукт очищали з одержанням Сполуки 694 (95 мг, вихід 45 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 403,1.

[0589] Сполуку 695 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 694, з використанням 1-бензил-5-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піроло[3,2-c]піридин-4(5H)-ону в якості вихідної речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,5 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Приклад 5-Р

Синтез Сполуки 678





Сполука 678

[0590] До розчину BnOH (2,3 г, 21,7 ммоль) у ДМФА (50 мл) додавали NaH (60 %-а дисперсія в мінеральному маслі, 1,5 г, 36,2 ммоль) при 0 °С, отриману суміш перемішували протягом 30 хв при к. т., додавали сполуку 1 (5 г, 18,1 ммоль), отриманий розчин нагрівали до 100 °С протягом 3-4 годин, потім гасили за допомогою водн. HCl (1 н.), піддавали екстракції за допомогою ЕА, об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали з одержанням сполуки 2 (4 г, вихід 72 %).

[0591] До розчину сполуки 2 (4 г, 13,2 ммоль) у ДМФА (50 мл) додавали NaH (60 %-а дисперсія в мінеральному маслі, 1 г, 26,4 ммоль) при 0 °С, Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при к. т., і потім додавали SEM-Cl (3,3 г, 19,8 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при к. т. Отриману суміш гасили водою, піддавали екстракції за допомогою ЕА, об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували з одержанням неочищеного продукту, отриманий залишок очищали з одержанням сполуки 3 (3,7 г, вихід 65 %).

[0592] До суміші сполуки 3, що перемішується, (4 г, 9,2 ммоль) і сполуки 3А (4,2 г, 18,4 ммоль) у діоксані/H<sub>2</sub>O (100 мл, об./об.=5/1) додавали K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,9 г, 18,4 ммоль) і Pd-118 (600 мг, 0,92 ммоль) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш нагрівали до 60-70 °С протягом ночі. Отриману суміш доливали до води, піддавали екстракції за допомогою EtOAc, отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом, отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА =5:1) з одержанням сполуки 4 (3 г, вихід 62,5 %).

[0593] До розчину сполуки 4 (3 г, 5,7 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали Pd/C (600 мг) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>, отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі за допомогою балона з H<sub>2</sub> при к. т., потім суміш фільтрували через шар цілитель. Залишок на фільтрі промивали MeOH (50 мл), об'єднані фільтрати концентрували під вакуумом, отриманий неочищений продукт очищували з одержанням сполуки 5 (1,2 г, вихід 48 %).

[0594] До розчину сполуки 5 (400 мг, 0,93 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали сполуку 5А (288 мг, 1,4 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (336,7 мг, 1,86 ммоль), Py (367,4 мг, 4,65 ммоль) і піридин-N-оксид (176,7 мг, 1,86 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С протягом ночі, і потім її доливали до води, піддавали екстракції за допомогою ЕА, об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищували з одержанням сполуки 6 (300 мг, вихід 54 %).

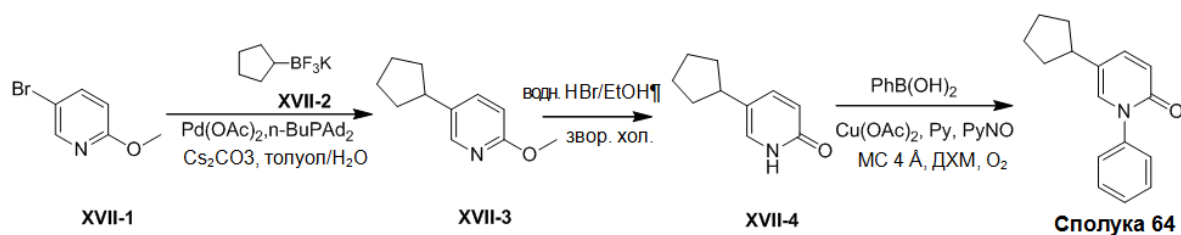
[0595] Сполуку 6 (700 мг, 1,18 ммоль) розчиняли в HCl/MeOH (4М, 20 мл), отриману реакційну суміш перемішували протягом 1-2 годин при к. т., і потім упарювали розчинники. Отриманий залишок нейтралізовували насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> і піддавали екстракції за допомогою ЕА. Об'єднаний органічний шар концентрували під вакуумом, і отриманий неочищений продукт промивали ЕА з одержанням Сполуки 678 (260 мг, вихід 61 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,28 (ушир. s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,0 Гц, 2H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 362,9.

[0596] Сполуку 681 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 678, з використанням (4-фторфеніл)боронової кислоти замість сполуки 3А. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,84-7,80 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 391,0.

Приклад 6-А

## Синтез Сполуки 64 (схема XVII)

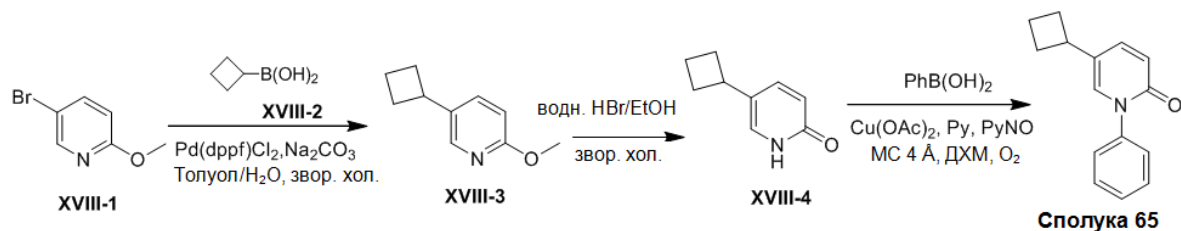


5 [0597] Суміш Сполуки XVII-1 (1,57 г, 8,35 ммоль), Сполуки XVII-2 (1,61 г, 9,19 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,187 г, 0,835 ммоль), n-BuPAd<sub>2</sub> (0,298 г, 0,835 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,17 г, 25,05 ммоль) у толуолі/H<sub>2</sub>O (50 мл/10 мл) дегазували шляхом продування азотом. Отриману суміш нагрівали при температурі 100 °С протягом 12 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли водою (30 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА =100:1→40:1) з одержанням Сполуки XVII-3 у вигляді масла жовтого кольору (0,8 г, вихід 54 %).

10 [0598] Сполука 64: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,12 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,52-1,47 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 240,1.

Приклад 6-В

## Синтез Сполуки 65 (схема XVIII)



20

[0599] До розчину Сполуки XVIII-1 (2,1 г, 10,9 ммоль) у толуолі/H<sub>2</sub>O (60 мл, об./об.=5/1) додавали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 г, 14,71 ммоль), XVIII-2 (1,2 г, 11,99 ммоль), а після цього Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (812 мг, 1,11 ммоль). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою (50 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (100 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА 100:1→40:1) з одержанням Сполуки XVIII-3 у вигляді масла жовтого кольору (0,4 г, вихід 24 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,97 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,28-1,99 (m, 3H), 1,96-1,82 (m, 1H).

25

30

[0600] Сполука 65: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,51-7,47 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,08 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 3H), 1,87-1,83 (m, 1H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 226,0.

35

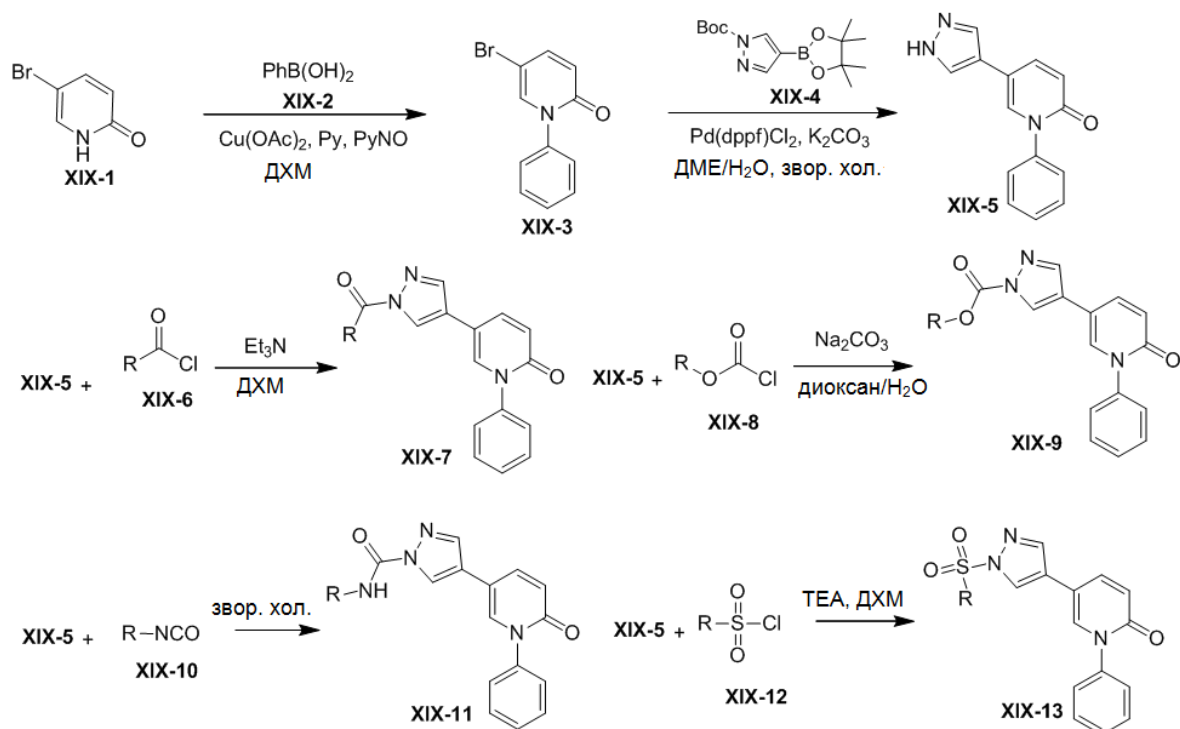
[0601] Сполуку 66 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 64. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,51-7,46 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,09 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 5H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 254,1.

Приклад 7

## Синтез Сполук 67-76 (схема XIX)

40





[0602] Сполуку XIX-3 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки V-3, з використанням Сполуки XIX-2 замість Сполуки V-2 у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[0603] Сполуку XIX-5 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 23, з використанням Сполуки XIX-4 замість Сполуки V-4.

[0604] Сполука XIX-7: До розчину XIX-5, що перемішується, (1,0 екв.) і TEA (3 екв.) у ДХМ додавали ацилхлорид (2,0 екв.) по краплях при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 1 год при к. т., потім її промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (EtOAc) з одержанням Сполуки XIX-7.

[0605] Сполука 67: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,34 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,59-7,41(m, 7 H), 6,77-6,74 (m, 1 H), 2,72 (s, 3H).

[0606] Сполука 68: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,54 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,66-7,43 (m, 10 H), 6,78 (d, J = 9,6 Гц, 1 H).

[0607] Сполука 69: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,34 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,59-7,28 (m, 12 H), 6,75 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H).

[0608] Сполука 72: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,34 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 6,74 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 3,15-3,10 (m, 2 H), 1,81-1,72 (m, 2 H), 1,481-1,40 (m, 2 H), 0,98-0,93 (m, 3 H).

[0609] XIX-9: До розчину Сполуки XIX-5 (1,0 екв.) у діоксані/H<sub>2</sub>O (об./об.=10:1) додавали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 екв.) при перемішуванні при 0 °С протягом 10 хв. Далі по краплях додавали Сполуку XIX-8 (1,2 екв.). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 5 годин. Отриману реакційну суміш концентрували. Отриманий залишок розподіляли між EtOAc і H<sub>2</sub>O. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували. Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою преп. ТШХ (EtOAc) з одержанням Сполуки XIX-9.

[0610] Сполука 73: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 6,58 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[0611] Сполука 74: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 2,8, 9,6 Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 6,58 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,40 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[0612] Сполука XIX-11: Суміш Сполуки XIX-5 (1 екв.) і Сполуки XIX-10 (0,5 ммоль/мл) перемішували при температурі 90-100 °С в атмосфері N<sub>2</sub> протягом ночі. Суміш концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ: EtOAc = 1:1) з одержанням Сполуки XIX-11.

[0613] Сполука 75:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 5H), 6,53 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

[0614] Сполука 76:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,51 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 6,53 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 3H).

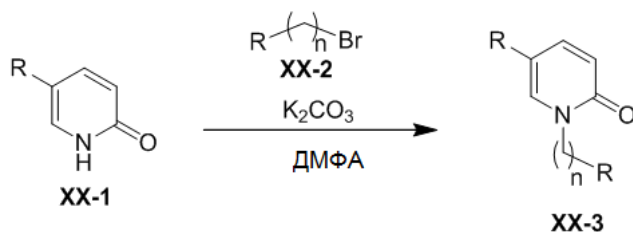
[0615] Сполука XIX-13: До розчину Сполуки XIX-5 (1 екв.) у ДХМ (0,16 ммоль/мл) додавали Сполуку XIX-12 (1,25 екв.) і ТЕА (3 екв.) при 0 °С. Далі отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА = 1:2) з одержанням XIX-13.

[0616] Сполука 70:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 6H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,72 (d, J = 9,2 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  378,1.

[0617] Сполука 71:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 7H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+Na) $^+$  338,0.

Приклад 8

Синтез Сполук 77-80 (схема XX)



[0618] Сполуку XX-3: Сполуку XX-1 (1 екв.), Сполуку XX-2 (1,2 екв.) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,5 екв.) розчиняли в ДМФА. Отриманий розчин перемішували при температурі 50 °С протягом 6 год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Отриману реакційну суміш розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА= 1:1) з одержанням Сполуки XX-3.

[0619] Сполуку 77 одержували шляхом взаємодії 5-(4-фторфеніл)піридин-2(1H)-ону з (2-бромметил)бензолом згідно із загальною методикою, описаною вище.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,18-7,16 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,09-7,00 (m, 4H), 6,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,68-6,66 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  293,9.

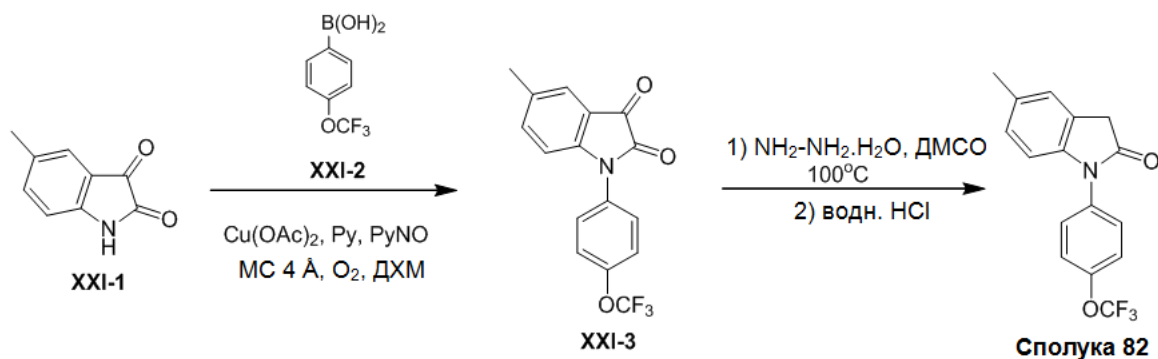
[0620] Сполуку 79 одержували шляхом взаємодії 5-(4-фторфеніл)піридин-2(1H)-ону з (бромметил)бензолом згідно із загальною методикою, описаною вище.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,57-7,55 (m, 1H), 7,42-7,41 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 7H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,72-6,70 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  280,1.

[0621] Сполуку 78 одержували шляхом взаємодії 5-метилпіридин-2(1H)-ону з (бромметил)бензолом згідно із загальною методикою, описаною вище.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,36-7,27 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,58-6,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,03 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  199,8.

[0622] Сполуку 80 одержували шляхом взаємодії 5-метилпіридин-2(1H)-ону з (2-бромметил)бензолом згідно із загальною методикою, описаною вище.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,31-7,21 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,54-6,52 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 1,96 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  213,9.

Приклад 9

Синтез Сполуки 82 (схема XXI)



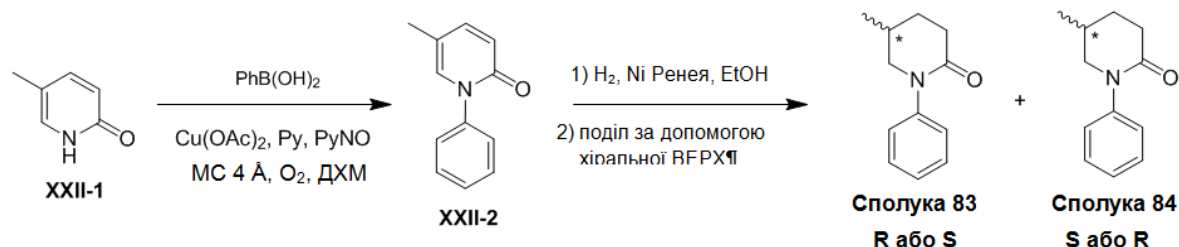
[0623] Сполуку XXI-3 одержували у вигляді твердої речовини червоного кольору згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки X-6.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,52-7,35 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 2,37 (s, 3H).

[0624] До розчину Сполуки XXI-3 (500 мг, 1,56 ммоль) в 10 мл ДМСО додавали гідрат гідазину (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Отриману суміш перемішували при температурі  $100^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Суміш охолоджували, після чого її гасили водн. HCl (1M), перемішували протягом 1 год і піддавали екстракції за допомогою ЕА (50 мл $\times$ 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=20/1) з одержанням Сполуки 82 (50 мг, вихід 11 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  308,1.

[0625] Сполуку 81 у вигляді твердої речовини білого кольору одержували шляхом взаємодії індолін-2-ону з (4-(трифторметокси)феніл)бороновою кислотою при нагріванні зі зворотним холодильником у безводному ДХМ в атмосфері кисню протягом ночі в присутності  $\text{Cu(OAc)}_2$  і молекулярного сита 4Å.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,23 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,11 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,80 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 3,73 (s, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  294,0.

Приклад 10

Синтез Сполук 83 і 84 (схема XXII)



[0626] Сполуку XXII-2 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки XIX-3.

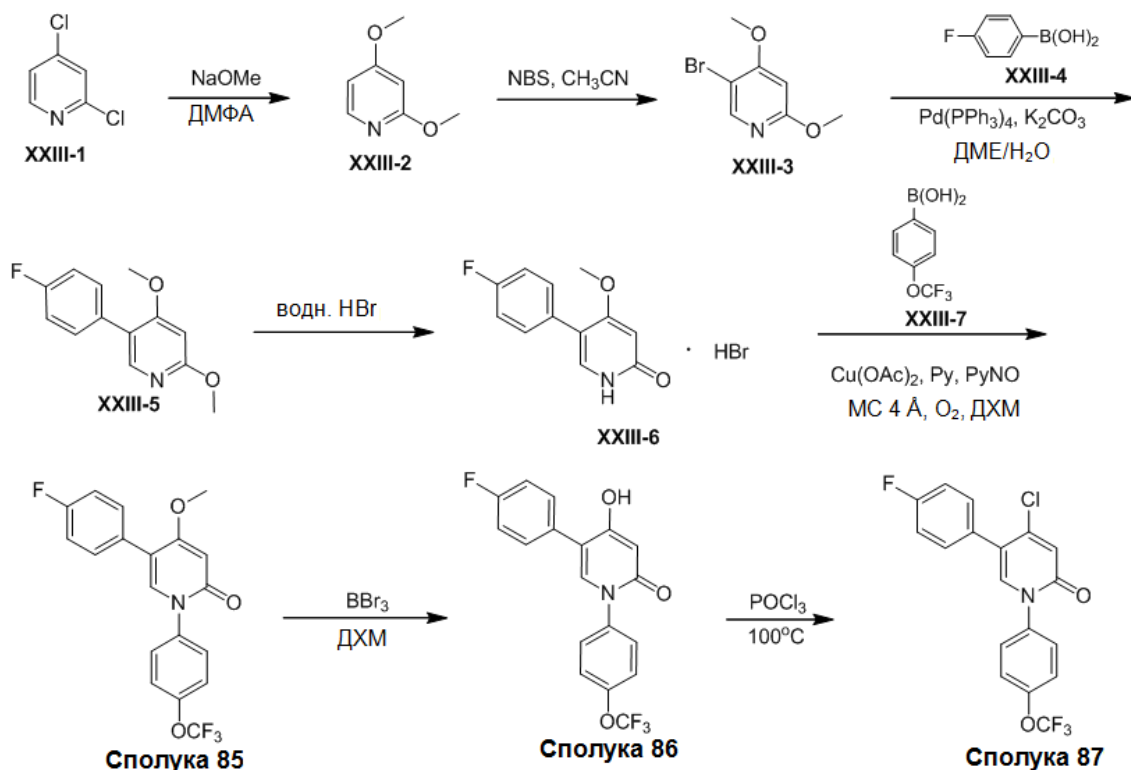
[0627] Сполука XXII-2 (500 мг, 2,7 ммоль) розчиняли в EtOH, отриманий розчин тричі дегазували за допомогою Ar, і потім додавали Ni Ренея. Отриману суміш по черзі тричі дегазували за допомогою Ar і  $\text{H}_2$ . Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 24 год в атмосфері  $\text{H}_2$  (приблизно 103~138 кПа (15~20 psi)). Хід реакції контролювали за допомогою РХМС і ТШХ. Отриману реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою ЕА, фільтрат концентрували, і отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА=3/1) і потім розділяли за допомогою хіральної преп. ВЕРХ із одержанням двох оптично чистих енантіомерів: Сполуки 83 (149 мг, вихід 30 %) і Сполуки 84 (30,3 мг, вихід 6 %). Абсолютну хіральність зазначених двох сполук не ідентифікували.

[0628] Сполука 83:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,41-7,37 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 6,8$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  190,0. Час утримання (ЧУ) у надкритичній флюїдній хроматографії (НФХ)=3,99.

[0629] Сполука 84:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,41-7,37 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 6,8$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  190,0. ЧУ (НФХ)=4,18.

Приклад 11-А

5 Синтез Сполук 85-87 (схема XXIII)



[0630] Сполука XXIII-1 (15 г, 0,1 моль) розчиняли в безводному ДМФА (80 мл), і потім додавали свіжоприготовлений метоксид натрію (24 г, 0,44 моль). Отриману суміш перемішували при температурі 110-120 °С протягом 12 год в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли за допомогою ЕА (800 мл) і промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/ЕА = 10:1) з одержанням Сполуки XXIII-2 (7,5 г, вихід 54 %) у вигляді безбарвного масла.

[0631] Суміш Сполуки XXIII-2 (7,4 г, 53 ммоль) і N-бромсукцинімід (9,3 г, 52 ммоль) у безводному CH<sub>3</sub>CN (250 мг) перемішували при температурі 70-85 °С протягом 12 год у темряві. Отриману суміш охолоджували до к. т., концентрували, і отриманий залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/ЕА=50/1) з одержанням Сполуки XXIII-3 (8,3 г, вихід 72 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0632] Сполуку XXIII-3 (16,0 г, 38,2 ммоль), Сполуку XXIII-4 (13,4 г, 95,9 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,6 г, 265,3 ммоль) розчиняли в суміші ДМЕ/Н<sub>2</sub>О (250 мл/25 мл). Отриманий розчин тричі дегазували за допомогою N<sub>2</sub>, і потім додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,5 г, 7,37 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 90-100 °С протягом 10 год в атмосфері N<sub>2</sub> і потім охолоджували до к. т., розбавляли за допомогою АсОЕт і фільтрували, отриманий фільтрат промивали сольовим розчином. Відділену органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/ЕА = 20:1~5:1) з одержанням Сполуки XXIII-5 (16,0 г, вихід 93 %).

[0633] Розчин Сполуки XXIII-5 (15,0 г, 64,4 ммоль) у водн. НВr (48 %, 250 мл) перемішували при температурі 100 °С протягом 7 год. Далі отриману суміш охолоджували до к. т., отриманий осад фільтрували, промивали водою з одержанням Сполуки XXIII-6 (17,6 г, вихід 91 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували на наступній стадії без якого-небудь додаткового очищення.

[0634] До розчину Сполуки XXIII-6 (4,6 г, 21 ммоль) у ДХМ (180 мл) додавали ацетат міді (II) (7,42 г, 41 ммоль), Сполуку XXIII-7 (8,65 г, 42 ммоль), піридин (10 мл), піридин-N-оксид (7,8 г, 82 ммоль) і молекулярні сита 4 Å (3,0 г). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 38 год в

атмосфері  $O_2$ . Суміш фільтрували; отриманий фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/ЕА=1/1) з одержанням Сполуки 85 (3,7 г, вихід 46 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  7,57-7,55 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 380,0.

[0635] До розчину Сполуки 85 (2,0 г, 5,26 ммоль) у сухому ДХМ (25 мл) по краплях додавали  $BBr_3$  (2,63 г, 10,52 ммоль) при  $-65\text{ }^\circ C \sim -70\text{ }^\circ C$ . Після додавання отриману суміш перемішували при температурі  $5\sim 8\text{ }^\circ C$  протягом 12 год, але вихідна речовина усе ще залишалася. По краплях додавали ще  $BBr_3$  (5,26 г, 21 ммоль) при  $-65\text{ }^\circ C \sim -70\text{ }^\circ C$ , після чого отриману суміш перемішували при температурі  $25\sim 30\text{ }^\circ C$  протягом 24 год. Далі суміш охолоджували до  $0\text{ }^\circ C$  у лазні із льодяною водою, гасили метанолом шляхом її додавання по краплях до зникнення появи диму. Далі суміш концентрували, отриманий залишок підлучнювали до рН 8-9 насиченим водн.  $NaHCO_3$ , піддавали екстракції за допомогою ЕА (50 мл $\times$ 3), промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/ $EtOAc$ = 1/2) з одержанням Сполуки 86 (1,2 г, вихід 52 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  7,58-7,49 (m, 5H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,01 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 366,0.

[0636] До розчину Сполуки 86 (3,3 г, 9,0 ммоль) в  $POCl_3$  (60 мл) додавали N,N-диметиланілін (1,5 г, 12,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі  $100\text{ }^\circ C$  протягом 2 год, охолоджували до к. т., відганяли більшу частину  $POCl_3$ , гасили льодяною водою, потім підлучнювали до рН 7-8 насиченим водн.  $NaHCO_3$  і піддавали екстракції за допомогою ЕА (50 мл $\times$ 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (ПЕ:ЕА=5:1) з одержанням Сполуки 87 (2,0 г, вихід 58 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  7,72 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,85 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 384,0.

[0637] Сполуку 88: Сполуку 87 розчиняли в 4-метоксибензиламіні (2 мл), отриману суміш перемішували при температурі  $180\text{ }^\circ C$  протягом 2,5 год в атмосфері  $N_2$ . Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою ЕА (60 мл), промивали за допомогою водн.  $HCl$  (2 М) із сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА=1:2) з одержанням проміжної сполуки (47 мг, вихід 50 %), яку далі розчиняли в ТФО (2 мл) і перемішували при к. т. протягом 3 год. Далі отриману суміш розбавляли водою і підлучнювали до рН 8-9 насиченим водн.  $NaHCO_3$ , піддавали екстракції за допомогою ЕА (30 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1/3) з одержанням Сполуки 88 (30 мг, вихід 79 %).  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53-7,51 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,78 (s, 1H).

[0638] Сполука 89: Суміш Сполуки 87 (75 мг, 0,2 ммоль) у бензиламіні (1 мл) перемішували при температурі  $180\text{ }^\circ C$  протягом 4 год, потім її охолоджували до к. т. і очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ:АЕ=1:1) з одержанням Сполуки 89 (80 мг, вихід 90 %).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,44 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 5H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,59 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 5,2 Гц, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 455,3.

[0639] Сполуку 90 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 88, з використанням 1-(4-метоксифеніл)-N-метилметанаміну замість 4-метоксибензиламіну.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 2,83 (d, J = 4,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 379,0.

[0640] Сполуки 104 і 107-110 одержували за допомогою взаємодії Сполуки 88 (1 екв.) з відповідним ацилхлоридом (1,1 екв.) у ДХМ і піридині (5 екв.). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі.

[0641] Сполука 104:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,23-7,19 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 2,06 (s, 3H).

[0642] Сполука 107:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 2,22 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[0643] Сполука 108:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,8 Гц, 2H).

[0644] Сполука 109:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 2,24 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,59 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,32-1,26 (m, 4H), 0,89 (t, J = 6,9 Гц, 3H).

5 [0645] Сполука 110:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 2,20 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

10 [0646] Сполука 106: До розчину Сполуки 88 (120 мг, 0,33 ммоль) у толуолі (3 мл) додавали пропіоновий ангідрид (50 мг, 0,38 ммоль). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували з видаленням толуолу. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 106 (38,2 мг, вихід 28 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 2,27 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,11 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

[0647] Сполуки 105, 112 і 113 одержували шляхом взаємодії Сполуки 88 з відповідним хлорформіатом в LiHMDS і ТГФ.

15 [0648] Сполука 105:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,45 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,12 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

[0649] Сполука 112:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,41 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 5,05-4,98 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,4 Гц, 6H).

[0650] Сполука 113:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 4H), 7,41-7,37 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,81 (s, 1H).

20 [0651] Сполука 91: До розчину Сполуки 86 (250 мг, 0,7 ммоль) у сухому ДМФА (5 мл) додавали  $\text{VnBr}$  (128 мг, 0,77 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (112 мг, 1,1 ммоль), отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Далі реакційну суміш розбавляли водою (10 мл), піддавали екстракції етилацетатом (30 мл $\times$ 3). Об'єднаний екстракт промивали сольовим розчином і водою, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували з одержанням неочищеного продукту.  
25 Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (ПЕ/ЕА=5/1) з одержанням Сполуки 91 (60 мг, вихід 19 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,59-7,56 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,23 (s, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  456,1.

30 [0652] Сполуки 92-100 одержували шляхом взаємодії Сполуки 87 з відповідним спиртом (1 екв.) у ДМФА і NaH (1,5 екв.) при к. т. протягом 2 год. Отриману реакційну суміш гасили водою і піддавали екстракції за допомогою ЕА, після чого органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ із одержанням кінцевого продукту.

35 [0653] Сполука 92:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 4H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  479,2.

[0654] Сполука 93:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (m, 4H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  463,1.

40 [0655] Сполука 94:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 10H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  527,0.

45 [0656] Сполука 95:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  463,1.

[0657] Сполука 96:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 3,72 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  424,1.

50 [0658] Сполука 97:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,91-1,84 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  477,1.

[0659] Сполука 98:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,44 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,22-4,19 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  492,9.

55 [0660] Сполука 99:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,44 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 5H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,05-2,91 (m, 4H), 2,53-2,39 (m, 4H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  498,0.

[0661] Сполука 100:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,69 (brm, 4H), 2,49 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  492,1.



[0662] Сполука 102: До суміші, що перемішується, Сполуки 87 (200 мг, 0,521 ммоль), фенолу (59 мг, 0,625 ммоль) і  $K_3PO_4$  (331 мг, 1,56 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали  $Pd_2(dba)_3$  (96 мг, 0,104 ммоль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували з видаленням ТГФ, розбавляли за допомогою  $H_2O$ , піддавали екстракції за допомогою  $EtOAc$  (30 мл×3), Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , і концентрували під вакуумом, Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 102 (158 мг, вихід 69 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1H$  ЯМР: ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53-7,42 (m, 6H), 7,35-7,33 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 4H), 5,82 (s, 1H).

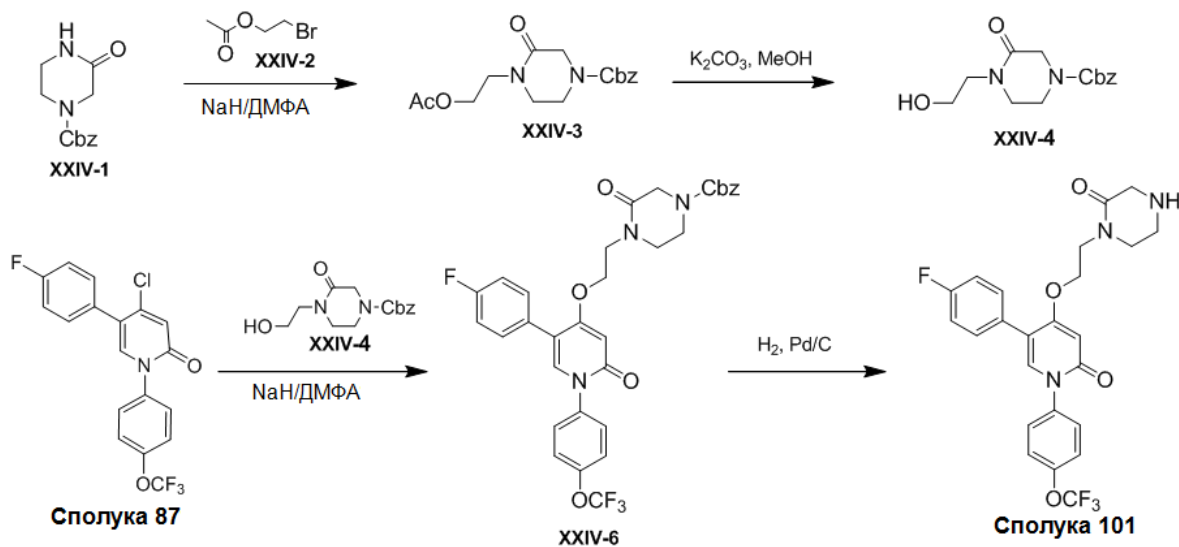
[0663] Сполуку 541 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 85 шляхом взаємодії 4-хлор-5-(4-фторфеніл)піридин-2(1H)-ону з 2-метил-4-етокси бороновою кислотою.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,05 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 358,0.

[0664] Сполуку 551 одержували шляхом взаємодії Сполуки 541 з 2- метоксиетанолом у ДМФА і КОН при 150 °С протягом ночі.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,45-7,39 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 4H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,14 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 4,04 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,72 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 398,2.

[0665] Сполуку 550 одержували згідно з методикою, аналогічно методиці синтезу Сполуки 551, з використанням 4-хлор-2-метокси-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридину замість Сполуки XXIII-5.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,85-7,96 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,18 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 4,06 (q, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,42 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 384,1.

Приклад 11-В

Синтез Сполуки 101 (схема XXIV)



[0666] До розчину Сполуки XXIV-1 (20 г, 85,5 ммоль) у ДМФА (100 мл) порціями додавали NaH (60 %, 4,1 г, 103 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 30 хв. Далі додавали Сполуку XXIV-2 (14,3 г, 85,5 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Реакцію акуратно гасили льодяною водою, і потім проводили екстракцію за допомогою  $EtOAc$  (100 мл×2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий залишок використовували на наступній стадії безпосередньо (40 г, вихід 140 % неочищеної речовини).

[0667] До розчину Сполуки XXIV-3 (6,8 г, 21,25 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали  $K_2CO_3$  (8,8 г, 64 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Далі суміш концентрували, розбавляли за допомогою  $H_2O$ , піддавали екстракції за допомогою  $EtOAc$  (100 мл×2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий неочищений продукт використовували безпосередньо (3,0 г, вихід 51 %).

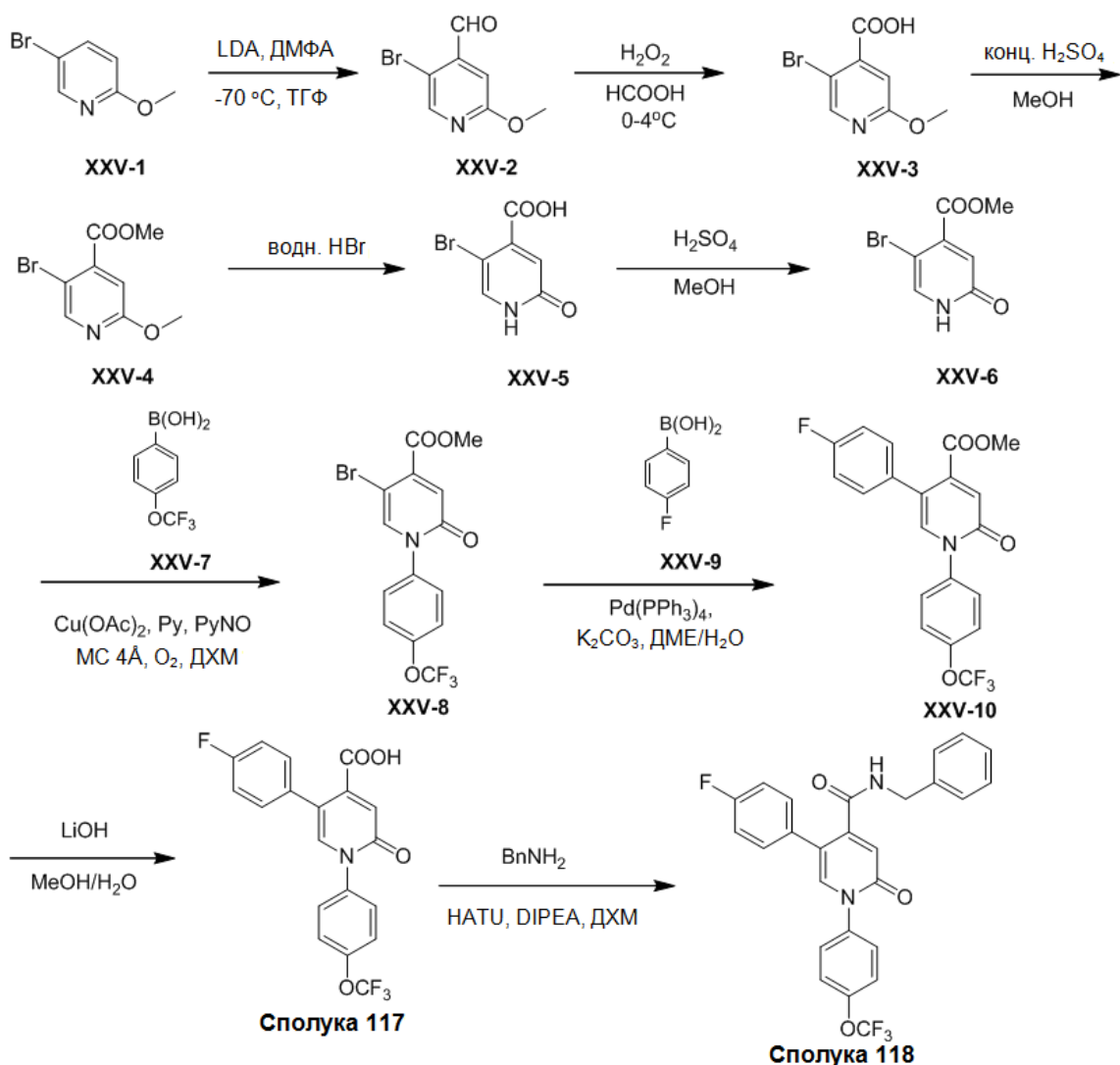
[0668] До розчину Сполуки XXIV-4 (900 мг, 3,24 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали NaH (60 %, 160 мг, 3,9 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 30 хв. Далі додавали

Сполуку 87 (1,25 г, 3,24 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Реакцію акуратно гасили льодяною водою, і потім проводили екстракцію за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням Сполуки XXIV-6 (140 мг, вихід 22 %).

[0669] Суміш Сполуки XXIV-6 (140 мг, 0,224 ммоль) і Pd/C в етанолі (5 мл) перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> при к. т. протягом 4 годин. Отриману реакційну суміш фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 101 (30,9 мг, вихід 28 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (m, 2H).

Приклад 11-С

Синтез Сполук 117 і 118 (схема XXV)



[0670] Сполуку XXV-6 одержували згідно зі схемою синтезу, описаної вище. МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 231,95.

[0671] Сполуку XXV-10 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 40. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 3,73 (s, 3H).

[0672] Сполука 117: Суміш Сполуки XXV-10 (1,0 г, 2,5 ммоль), LiOH·H<sub>2</sub>O (1,0 г, 24 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (15 мл/3 мл) перемішували при к. т. протягом ночі. Отриману суміш упарювали і потім підкисляли за допомогою водн. HCl (2 М) до pH=4~5 і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ



із одержанням Сполуки 117 (806 мг, вихід 83 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,75 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  394,0.

5 [0673] Сполука 118: До розчину Сполуки 117 (98,2 мг, 0,25 ммоль) у сухому ДХМ (40 мл) додавали бензиламін (29 мг, 0,28 ммоль) з наступним додаванням НАТУ (105 мг, 0,28 ммоль) і DIEA (65 мг, 0,5 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Суміш концентрували з видаленням розчинника, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл), промивали 5 %-ю лимонною кислотою, нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  і сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували з одержанням неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт 10 очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА=5:1) з одержанням Сполуки 118 (10 мг, вихід 8,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,38 (s, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  483,1.

15 [0674] Загальна методика одержання Сполук 103, 111 і 114: До суміші Сполуки 117 (1 екв.) у толуолі додавали ТЕА (2,6 екв.) і молекулярне сито 4Å. Отриману суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 1 год, потім додавали DPPA (1,05 екв.) і відповідний спирт (1,2 екв.) у захисній атмосфері  $\text{N}_2$ . Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 110 °С протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом, отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА=2:1) з одержанням кінцевого продукту.

20 [0675] Сполука 103:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,52 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,44-7,26 (m, 9H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  499,0.

25 [0676] Сполука 111:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47-7,45 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,76 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,0.

[0677] Сполука 114:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,45 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21 (q, J = 6,8 Гц, 2 H), 1,28 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  436,1.

30 [0678] Загальна методика одержання Сполук 115 і 116: До розчину Сполуки Сполука 117 (1 екв.) у толуолі додавали ТЕА (2,5 екв.) і молекулярне сито 4Å (100 мг). Отриману суміш нагрівали до 100 °С протягом 30 хвилин. Далі проводили охолодження до 80 °С, додавали відповідний амін (1,2 екв.) і DPPA (1,2 екв.). Отриману суміш нагрівали до 110 °С протягом 3 год. Суміш фільтрували, розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням кінцевого продукту.

35 [0679] Сполука 115:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,44 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 5H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,13 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[0680] Сполука 116:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,33 (s, 2H), 7,26-7,22 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 6H), 7,03-6,97 (m, 3H), 6,90 (ушир. s, 1H), 4,24 (d, J = 5,2 Гц, 2H).

40 [0681] Сполуку 119 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 85, з використанням (4-етокси-2-метилфеніл)боронової кислоти замість XXIII-7.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,38-7,34 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,85 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  353,9.

45 [0682] Сполуки 120 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 85, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість XXIII-4 у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,61 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365,9.

50 [0683] Сполуку 121 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 86.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 3,89 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352,0.

55 [0684] Сполуку 122 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 87.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,90 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  370,1.

60 [0685] Загальна методика одержання Сполук 123, 126-129, 131-135, 160 і 161: Суміш Сполуки 122 (200 мг, 0,542 ммоль) у відповідному аміні (1 мл) перемішували при температурі 130~160 °С протягом 4 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , піддавали екстракції за допомогою EtOAc, органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом, отриманий

неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ:АЕ=1:3) з одержанням кінцевого продукту.

[0686] Сполука 123:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 5H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,45 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  441,1.

[0687] Сполука 126:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,55 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  455.

[0688] Сполука 127:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 1,56 (m, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  419.

[0689] Сполука 128:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 2,96 (m, 4H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  421,1.

[0690] Сполука 129:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,77 (t, J = 6,0 Гц, 2H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  467,1.

[0691] Сполука 131:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,45-7,41 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 6H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,43 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 6,4 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  454,0.

[0692] Сполука 132:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 3H), 3,91 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  508,0.

[0693] Сполука 133:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,79 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  477,1.

[0694] Сполука 134:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,70 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  471,2.

[0695] Сполука 135:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,56 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  485,0.

[0696] Сполука 160:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,56-8,55 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,82 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  442,0.

[0697] Сполука 161:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,53 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,10 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,44 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  442,0.

[0698] Сполука 124: Сполуку 134 (200 мг, 0,42 ммоль) розчиняли в ТФО (3 мл). Отриманий розчин перемішували при к. т. протягом 3 днів в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після того, як вихідна речовина була витрачена, більшу частину ТФО упарювали, суміш, що залишилася, розбавляли водою і нейтралізовували насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$ , піддавали екстракції за допомогою ЕА (30 мл $\times$ 3), органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА = 1/3) з одержанням Сполуки 124 (50 мг, вихід 34 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,39 (ушир. s, 2H), 3,96 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  350,9.

[0699] Сполуку 125 одержували зі Сполуки 135 згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 124.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,50 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,83 (d, J = 4,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  364,9.

[0700] Сполука 130: До суміші, що перемішується, Сполуки 122 (100 мг, 0,271 ммоль, 1 екв.), аніліну (76 мг, 0,81 ммоль, 3,0 екв.), Ксантофоса (8 мг, 0,0135 ммоль, 0,05 екв.) і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (57 мг, 0,271 ммоль, 1,0 екв.) у ДМФА (2 мл) додавали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12 мг, 0,0135 ммоль, 0,05 екв.). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при температурі 100  $^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (20 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 130 (20 мг, вихід 18 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H),

7,38 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22-7,18 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

[0701] Сполуку 158 у вигляді твердої речовини білого кольору одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 117, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки XXV-9. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,71 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 380,1.

[0702] Сполуку 159 у вигляді твердої речовини білого кольору одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 118, з використанням пропан-1-аміну замість бензиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,85 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,22 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 1,45 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 420,1.

[0703] Сполуки 136-140 одержували зі Сполуки 158 згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 103.

[0704] Сполука 136: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,42-1,23 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 450,1.

[0705] Сполука 137: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 422,1.

[0706] Сполука 138: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 4H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 408,1.

[0707] Сполука 139: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 436,1.

[0708] Сполука 140: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,49 (s, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 484,14.

[0709] Сполука 141: Сполуку 124 (150 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в 6 мл суміші ДХМ/піридин (об./об.=1/1), і потім додавали ацетилхлорид (36 мг, 0,46 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Далі суміш розбавляли за допомогою ДХМ (50 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА =1/1) з одержанням Сполуки 141 (70 мг, вихід 42 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 392,9.

[0710] Сполуку 142 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 141, з використанням бензоїлхлориду замість ацетилхлориду. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 3H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 5H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,00 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 455.

[0711] Сполуку 143 одержували зі сполуки 121 згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 91. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,83 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,54-7,37 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 442,1.

[0712] Сполуки 144-152 одержували шляхом взаємодії Сполуки 121 з відповідним спиртом (1 екв.) у ДМФА і NaN (1,5 екв.) при к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою і піддавали екстракції за допомогою ЕА, після чого органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ із одержанням кінцевого продукту.

[0713] Сполука 144: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

[0714] Сполука 145: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

[0715] Сполука 146: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,15 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,39 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,36 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H).

[0716] Сполука 147: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,16 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 2,85 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 2,56 (m, 4H).

[0717] Сполука 148:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,17-4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,11-3,03 (m, 10H).

МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  513,1.

[0718] Сполука 149:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,55 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 2H), 3,03-2,09 (m, 2H), 2,59-2,45 (m, 4H).

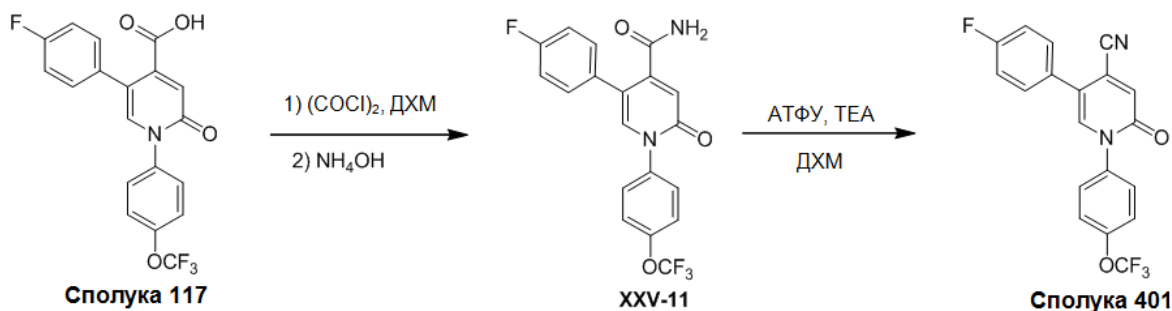
[0719] Сполука 150:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 5H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  479,1.

[0720] Сполука 151:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  449,0.

[0721] Сполука 152:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,16 (t,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,87 (t,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 2,61-2,49 (m, 8H), 2,31 (s, 3H).

[0722] Сполука 153: Сполуку 122 (1,5 г, 4,06 ммоль), фенол (763 мг, 8,12 ммоль) і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,6 г, 12,2 ммоль) додавали в ДМФА (15 мл). Отриманий розчин тричі дегазували за допомогою  $\text{N}_2$ , і потім додавали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (570 мг, 0,81 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 110 °С протягом 14 год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою ЕА (80 мл) і фільтрували; фільтрат промивали сольовим розчином. Відділену органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ/ЕА = 1/1) з одержанням Сполуки 153 (848 мг, вихід 49 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 5H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  428.

[0723] Сполуку 156 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 153, з використанням 3-хлор-5-гідроксибензонітрилу замість фенолу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,64-7,59 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  486,9.



30

[0724] До суміші, що перемішується, Сполуки 117 (350 мг, 0,89 ммоль) в 10 мл ДХМ додавали оксалилхлорид (335 мг, 2,63 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 2 год, і потім отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок повторно розчиняли в ДХМ (10 мл), і отриману суміш додавали до розчину аміаку, що ретельно перемішується (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 30 хв, після чого отриману реакційну суміш піддавали екстракції за допомогою ЕА (20 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) з одержанням Сполуки XXV-11 (220 мг, вихід 63 %). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  393,1.

40

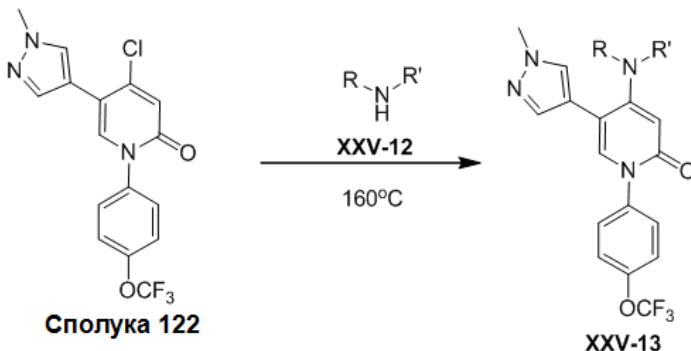
[0725] До розчину Сполуки XXV-11 (220 мг, 0,56 ммоль) в 10 мл ДХМ додавали ТЕА (85,3 мг, 0,84 ммоль) і АТФО (81,6 мг, 0,84 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 3 год і потім розбавляли за допомогою ДХМ (30 мл) і фільтрували. Отриманий фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 401 (180 мг, вихід 86 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,37 (m, 7H), 7,19-7,14 (m, 3H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  375,1.

45

[0726] Сполуку 402 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 401, з використанням Сполуки 158 замість Сполуки 117.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7,61 (s, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,12 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 3,97 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  361,1.

50

[0727] Сполуку 403 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 153, з використанням 4-хлор-1-(4-етокси-2-метилфеніл)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2(1H)-ону замість Сполуки 122. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,32 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 402,2.



[0728] Суміш Сполуки 122 у відповідному аміні (1 ммоль/1 мл) перемішували при температурі 160 °С протягом 4 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою H<sub>2</sub>O, піддавали екстракції за допомогою EtOAc, органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували під вакуумом, отриманий неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/EtOAc =1/1) з одержанням кінцевих продуктів.

[0729] У якості альтернативи, до розчину Сполуки 122 (1,355 ммоль) у толуолі (20 мл) додавали відповідний амін (2,71 ммоль), NaOtBu (520 мг, 5,42 ммоль), Xphos (64,9 мг, 0,136 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (30,5 мг, 0,136 ммоль). Отриману суміш дегазували під вакуумом і продували N<sub>2</sub> три рази. Отриману реакційну суміш нагрівали до 100 °С або до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EA. Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні за допомогою ДХМ:MeOH (50:1-10:1) з одержанням кінцевого продукту.

[0730] Сполуки 404-407, 411, 526-531 і 546-549 одержували згідно із загальною схемою, як проілюстровано вище.

[0731] Сполука 404: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,50 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,85 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 477,1.

[0732] Сполука 405: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,54 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,92 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 510,1.

[0733] Сполука 406: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,52 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,35-7,20 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,97 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 475,1.

[0734] Сполука 407: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,52 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 4,77 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 458,9.

[0735] Сполука 411: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,74 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 443,0.

[0736] Сполука 526: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,87 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H).

[0737] Сполука 527: <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-, 300 МГц) δ 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7,50-7,41 (m, 5H), 7,34 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

[0738] Сполука 528: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,89 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80-6,83 (dd, J<sub>1</sub>=2,4 Гц, J<sub>2</sub>=12,4 Гц), 6,74-6,77 (dd, J<sub>1</sub>=2,4 Гц, J<sub>2</sub>=8,8 Гц), 6,63 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,32 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,00 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

[0739] Сполука 529:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  8,65 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,10 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,50 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H).

5 [0740] Сполука 530: МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  485,0. Гідрохлоридна сіль:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,51 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,28 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,99 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

10 [0741] Сполука 531:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,3 Гц, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,80 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,0.

[0742] Одержання різних солей Сполуки 531: Сполуку 531 розчиняли в MeOH, після чого додавали водяний розчин солі. Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Отриману реакційну суміш концентрували досуха. Залишившийся водяний розчин ліофілізували з одержанням кінцевої відповідної солі Сполуки 531.

15 [0743] Гідрохлоридна сіль:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,80 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

20 [0744] Цитратна сіль:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,22 (ушир. s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,56 (t, J = 6 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,41 (d, J = 6 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (d, J = 15,6 Гц, 2H), 2,65 (d, J = 15,6 Гц, 2H).

[0745] Сіль p-TsOH:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45-7,56 (m, 7H), 7,10 (d, J = 8 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,47 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

25 [0746] Сіль оцтової кислоти:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,87 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,06 (s, 1H).

[0747] Сполуки 546-549 одержували шляхом взаємодії бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)піридин-2(1H)-ону з відповідними амінами.

30 [0748] Сполука 546:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,83 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,49-7,44 (m, 6H), 7,37 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,01 (dd, J = 1,8, 7,5 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,49 (d, J = 5,7 Гц, 2H).

[0749] Сполука 547:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,55 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,44-7,43 (m, 7H), 6,02 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,38 (d, J = 5,7 Гц, 2H).

35 [0750] Сполука 548:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,45-7,37 (m, 6H), 6,90 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,39 (d, J = 5,7 Гц, 2H).

[0751] Сполука 549:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  8,68-8,63 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 6H), 5,98 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,48 (d, J = 5,1 Гц, 2H).

40 [0752] Сполуку 538 одержували зі сполуки 403 у три стадії: спочатку Сполуку 403 (3,6 г, 11 ммоль) перемішували у водяному розчині HBr (40 %, 30 мл) при 90 °C протягом 12 год. Після стандартної обробки отриману проміжну сполуку повторно розчиняли в  $\text{POCl}_3$  (20 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год з одержанням відповідного хлориду (520 мг, вихід 18 %). Далі по частям додавали ацетон (10 мл),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (342 мг, 2,48 ммоль) і іодметан (387 мг, 2,48 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 60 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т. і фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували і очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ:ЕА=2:1) з одержанням Сполуки 538 (252 мг, 43 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18-7,16 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,05 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z  $(\text{M}+\text{H})^+$  344,1.

50 [0753] Сполука 543: Сполуку 538 (100 мг, 0,29 ммоль) розчиняли в  $\text{BnNH}_2$  (5 мл), отриману суміш перемішували при температурі 160 °C протягом 3 год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Згідно зі стандартною методикою обробки і очищення одержували Сполуку 543 (53 мг, вихід 44 %). МС (ІЕР) m/z  $(\text{M}+\text{H})^+$  414,9.

55 [0754] Альтернативний спосіб одержання Сполуки 543: спочатку 5-бром-4-хлор-2-метоксипіридин піддавали взаємодії з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом в умовах стандартної комбінації по Сузукі з одержанням 4-хлор-2-метокси-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридину; потім проводили гідроліз за допомогою HBr з наступною другою комбінацією по Сузукі з (4-етокси-2-метилфеніл)бороновою кислотою, потім проводили реакцію з  $\text{BnNH}_2$ , як описано в даному документі. Гідрохлоридна сіль:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $^1\text{H}$

ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,04 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

5 [0755] Сполуки 699-704 і 706 одержували шляхом взаємодії 4-хлор-1-(4-етокси-2-метилфеніл)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2(1H)-ону з відповідними амінами згідно з аналогічною методикою, описаною вище. Солі HCl зазначених сполук також одержували згідно з аналогічною методикою, описаною вище.

10 [0756] Сполука 699:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dt, J=1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (dd,  $J_1=5,3$ ,  $J_2=6,8$  Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,86 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,78 (dd,  $J_1=2,9$ ,  $J_2=8,7$  Гц, 1H), 6,49 (t, J=5,5 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,42 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,03 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,2.

15 [0757] Сіль HCl Сполуки 699:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,74 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,23 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,64 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,65 (d, J=4,5 Гц, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,2.

20 [0758] Сполука 700:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,56-8,50 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (d, J=5,8 Гц, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,85 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,77 (dd,  $J_1=2,8$ ,  $J_2=8,5$  Гц, 1H), 6,46 (t, J=6,1 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,38 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,02 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,2.

25 [0759] Сіль HCl Сполуки 700:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,85 (d, J=6,5 Гц, 2H), 7,98 (d, J=6,3 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,78 (dd,  $J_1=2,8$ ,  $J_2=8,5$  Гц, 1H), 6,73 (t, J=6,1 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,66 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,03 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 3H), 1,32 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,2.

30 [0760] Сполука 701:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,59 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (dd,  $J_1=1,6$ ,  $J_2=4,9$  Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd,  $J_1=4,8$ ,  $J_2=7,8$  Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,85 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,77 (dd,  $J_1=2,8$ ,  $J_2=8,5$  Гц, 1H), 6,42 (t, J=6,1 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,38 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,02 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,0 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,2.

35 [0761] Сіль HCl Сполуки 701:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,78 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,87 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,78 (dd,  $J_1=2,5$ ,  $J_2=8,5$  Гц, 1H), 6,74 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,9 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,2.

40 [0762] Сполука 702:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45~7,40 (m, 1H), 7,30~7,20 (m, 1H), 7,10~7,02 (m, 3H), 6,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,79~6,76 (m, 1H), 6,35~6,31 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,35 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,02 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,2 Гц, 3H).

45 [0763] Сіль HCl Сполуки 702:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47~7,43 (m, 1H), 7,30~7,24 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,39 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,03 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,8 Гц, 3H).

50 [0764] Сполука 703:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,12~7,03 (m, 5H), 6,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,46 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,36 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,02 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,2 Гц, 3H).

55 [0765] Сіль HCl Сполуки 703:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13~7,10 (m, 4H), 6,88 (ушир. s, 2H), 6,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,41 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,03 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,8 Гц, 3H).

60 [0766] Сполука 704:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,85 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 6,50 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,44 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,03 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,2 Гц, 3H).

65 [0767] Сіль HCl Сполуки 704:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,99 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,48 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,02 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3H).

70 [0768] Сполука 705:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,16 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,16 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,11 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,02 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,31 (t, J= 7,2 Гц, 3H).



[0769] Сіль HCl Сполуки 705:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 4H), 7,19 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 7,14 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,91 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 6,83 (dd,  $J=2,8$ , 8,5 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,26-4,13 (m, 2H), 4,05 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,34 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

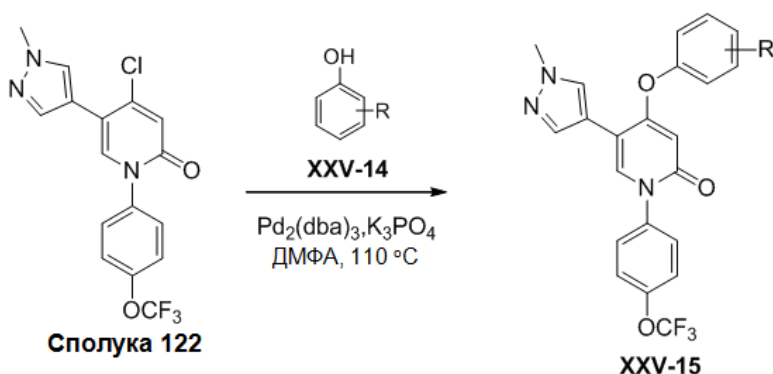
5 [0770] Сполука 706:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,05 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,86 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 6,80-6,72 (m, 3H), 5,97 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,22 (d,  $J=5,2$  Гц, 2H), 4,06-3,98 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 6H).

10 [0771] Сіль HCl Сполуки 706:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (dd,  $J=8,5$ , 17,3 Гц, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,84 (dd,  $J=2,8$ , 8,5 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (dd,  $J=2,6$ , 8,4 Гц, 1H), 5,66 (ушир. s., 1H), 4,31 (d,  $J=5,3$  Гц, 2H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 6H).

15 [0772] Сполука 707:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,01 (t,  $J=2,4$  Гц, 2H), 6,90 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,83 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 6,76 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,24 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (t,  $J=4,8$ , 2H), 3,29 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,31 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H).

20 [0773] Сіль HCl Сполуки 707:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,31 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,18 -7,06 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,71 (ушир. s, 1H), 4,34 (ушир. s, 2H), 4,09-4,02 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,33 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

25 [0774] Сполуку 708 одержували шляхом гідролізу 2-метокси-4,5-біс(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридину за допомогою HBr з наступною стандартною реакцією, що каталізується ацетатом міді/піридином/піридин-N-оксидом у ДМФА при 90 °С з одержанням зазначеного кінцевого продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



30 [0775] Сполуку 122 (1 екв.), фенол (XXV-14, 2 екв.) і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3 екв.) додавали в ДМФА. Отриманий розчин тричі дегазували азотом і потім додавали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,2 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 110 °С протягом 14 год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою ЕА і фільтрували; отриманий фільтрат промивали сольовим розчином. Відділену органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА = 1/1) з одержанням кінцевого продукту.

35 [0776] Сполуки 408-410 і 412-414 одержували згідно із загальною схемою, як проілюстровано вище.

[0777] Сполука 408:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  446,1.

40 [0778] Сполука 409:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  445,9.

[0779] Сполука 410:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  445,9.

45 [0780] Сполука 412:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  462,1.

[0781] Сполука 413:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  462,1.



[0782] Сполука 414:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,97 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 462,1.

5 [0783] Сполуки 533 і 535 одержували шляхом взаємодії Сполуки 122 з відповідним заміщеним фенолом у ДМФА і КОН при 130 °С протягом ночі.

[0784] Сполука 533:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,34 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,06 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 6,69 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,15 (t,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (t,  $J=4,8$  Гц, 2H), 3,48 (s, 3H).

10 [0785] Сполука 535:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,05~8,01 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,53 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 457,2.

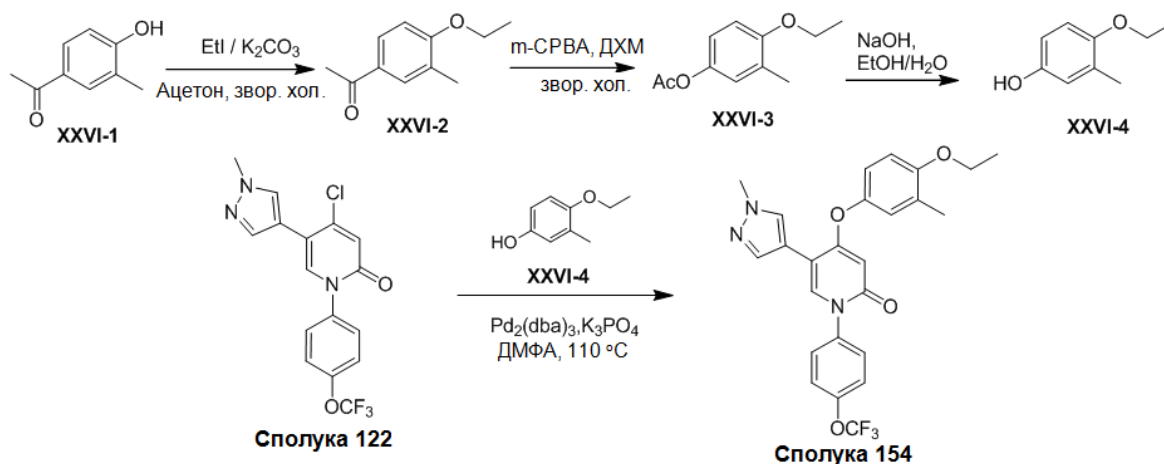
15 [0786] Одержання Сполуки 664: До розчину Сполуки 122 (210 мг, 0,569 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали піридазин-3-ілметанаміну гідрохлорид (165 мг, 1,14 ммоль),  $\text{NaOtBu}$  (218 мг, 2,28 ммоль), Ксантфос (Xrphos) (27,2 мг, 0,057 ммоль), передкаталізатор 13 (44,8 мг, 0,057 ммоль). Отриману суміш дегазували під вакуумом і трічі продували  $\text{N}_2$ . Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 14 год. Суміш охолоджували до к. т. Отриману суміш розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою ЕА. Об'єднаний органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні за допомогою ДХМ:МеОН (50:1-10:1) з одержанням Сполуки 664 (50 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,15 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,42 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,67 (t, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,62 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

20 [0787] Сполуку 696 одержували шляхом взаємодії 4-хлор-1-(4-етокси-2-метилфеніл)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2(1H)-ону з 2-ізопропоксиетанолом у присутності  $\text{NaN}$  у розчині в ДМФА при к. т. протягом 12 год з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 4,10-4,05 (q,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,85 (dd,  $J=3,6$ , 5,6 Гц, 2H), 3,77-3,74 (td,  $J=6,1$ , 12,2 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,27 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 412,3.

30 [0788] Сполуку 697 одержували шляхом взаємодії 4-хлор-1-(4-етокси-2-метилфеніл)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2(1H)-ону з 2-(2-метоксиетокси)етанолом у присутності  $\text{NaN}$  у розчині в ДМФА при к. т. протягом 12 год з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,11-4,03 (q,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,96-3,90 (m, 5H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 428,3.

40 [0789] Сполуку 698 одержували шляхом взаємодії 4-хлор-1-(4-етокси-2-метилфеніл)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2(1H)-ону з тетрагідро-2H-піран-4-олом у присутності  $\text{NaN}$  у розчині в ДМФА при к. т. протягом 16 год з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,64 (t,  $J=3,9$ , 8,0 Гц, 1H), 4,07 (q,  $J=6,9$  Гц, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (dt,  $J=1,8$ , 8,8 Гц, 2H), 2,21-2,12 (m, 5H), 1,91 (ttd,  $J=4,0$ , 8,4, 12,8 Гц, 2H), 1,45 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 410,2.

45 Приклад 11-D  
Синтез Сполуки 154 (схема XXVI)



[0790] Сполуку XXVI-1 (1,0 г, 6,67 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38 г, 10 ммоль) додавали в ацетон (25 мл). Далі додавали EtI (1,14 г, 7,33 ммоль). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Суміш охолоджували до к. т., і видаляли розчинник. Далі отриманий неочищений продукт розбавляли за допомогою ЕА (100 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували під вакуумом з одержанням Сполуки XXVI-2 (870 мг, вихід 73 %), яку використовували безпосередньо без додаткового очищення.

[0791] Суміш Сполуки XXVI-2 (1,2 г, 6,74 ммоль) і m-CPBA (1,5 г, 8,76 ммоль) у ДХМ (30 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 год. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., розбавляли за допомогою ДХМ (100 мл), промивали насиченим водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і водн.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Проводили концентрування під вакуумом з одержанням Сполуки XXVI-3 (1,0 г, 77 % *с crude* вихід), яку використовували безпосередньо без додаткового очищення.

[0792] Сполуку XXVI-3 (1 г, 5 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл), потім повільно проводили обробку розчином NaOH (2,6 г) в  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 4 год. Отриману суміш концентрували, і залишок розбавляли водою (10 мл). Отриману суміш обробляли HCl (водн.) із забезпеченням кислої реакції і піддавали екстракції за допомогою ЕА (50 мл $\times$ 3). Органічні фази поєднували, промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=5:1 $\rightarrow$ 2:1) з одержанням Сполуки XXVI-4 (800 мг, вихід ~100 %).

[0793] Сполуку 154 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 153 (101 мг, вихід 20 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (IEP) m/z (M+H) $^+$  486.

[0794] Сполуку 155 одержували шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 154, з використанням 3-хлор-4-етоксифенолу замість Сполуки XXVI-4.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48~7,44 (m, 3H), 7,36~7,34 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,03~6,96 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (IEP) m/z (M+H) $^+$  505,9.

[0795] Сполуку 157 одержували шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 154, з використанням 2-етокси-5-гідроксибензонітрилу замість Сполуки XXVI-4.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,67 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,03 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,19 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,52 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (IEP) m/z (M+H) $^+$  497.

[0796] Сполуку 162 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 85, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки XXIII-4 і з використанням (4-етокси-2-метилфеніл)боронової кислоти замість Сполуки XXIII-7.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (IEP) m/z (M+H) $^+$  340,1.

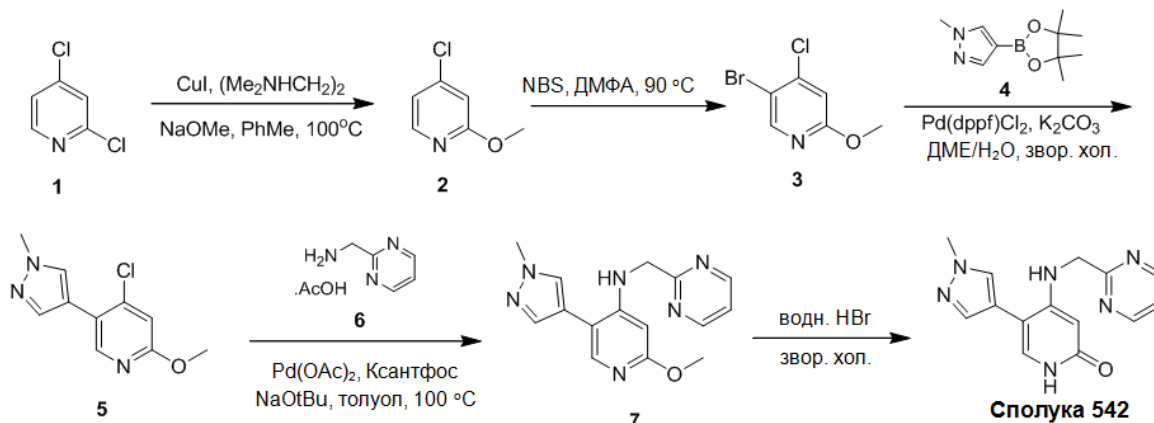
[0797] Сполуку 532 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 154, з використанням 4-хлор-1-(4-фторфеніл)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2(1H)-ону замість Сполуки 122 і з використанням фенолу замість Сполуки XXIV-4.  $^1\text{H}$  ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 3,93 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 362,1.

[0798] Сполуку 534 одержували згідно з методикою, аналогічно методиці синтезу Сполуки 532. <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58~7,54 (m, 4H), 7,45 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,41~7,37 (m, 1H), 7,27 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 5,67 (s, 1H), 3,93 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 378,1.

Приклад 11-Е

Синтез Сполуки 542



[0799] До суміші сполуки 1 (68 г, 0,465 моль) у толуолі (250 мл) додавали CuI (17,9 г, 0,093 моль), (Me<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (36,8 г, 0,418 моль) і NaOMe (50,2 г, 0,93 моль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при температурі 100 °С протягом 8 годин. Суміш концентрували з видаленням толуолу, розбавляли за допомогою H<sub>2</sub>O і піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Після стандартної обробки отриманий неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (ПЕ) з одержанням сполуки 2 (39,5 г, вихід 60 %).

[0800] До розчину сполуки 2 (28,7 г, 0,2 моль) у ДМФА (50 мл) додавали NBS (35,5 г, 0,2 моль). Отриману суміш нагрівали при температурі 90 °С протягом 8 годин. Отриману неочищену сполуку 3 збирали шляхом фільтрування. (22 г, вихід 50 %).

[0801] До суміші, що перемішується, сполуки 3 (4 г, 18,1 ммоль), сполуки 4 (4,52 г, 21,72 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 г, 36,2 ммоль) у ДМЕ/H<sub>2</sub>O (48 мл, об./об.=5/1) додавали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (668 мг, 0,91 ммоль) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш знову дегазували азотом і нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли за допомогою H<sub>2</sub>O і піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА=2/1) з одержанням сполуки 5 (2,8 г, вихід 69 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

[0802] До розчину Сполуки сполуку 5 (500 мг, 2,24 ммоль) у толуолі (20 мл) додавали сполуку 6 (757,1 мг, 4,48 ммоль), NaOtBu (860,2 мг, 8,96 ммоль), Ксантифос (129,5 мг, 0,224 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (50,2 мг, 0,224 ммоль). Отриману суміш дегазували під вакуумом і тричі продували N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 14 год. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою ЕА. Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні за допомогою ДХМ:МеОН (50:1-10:1) з одержанням сполуки 7 (300 мг, 45 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

[0803] Сполуку 7 (300 мг, 1,01 ммоль) розчиняли у водн. HBr (40 %, 15 мл), Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. доводили рН отриманої суміші до рН=4-5 за допомогою водн. NaOH (1 М), отриманий осад збирали шляхом фільтрування і сушили під вакуумом з одержанням Сполуки 542 (40 мг, вихід 14 %). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10,60 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,33 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,47 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H).

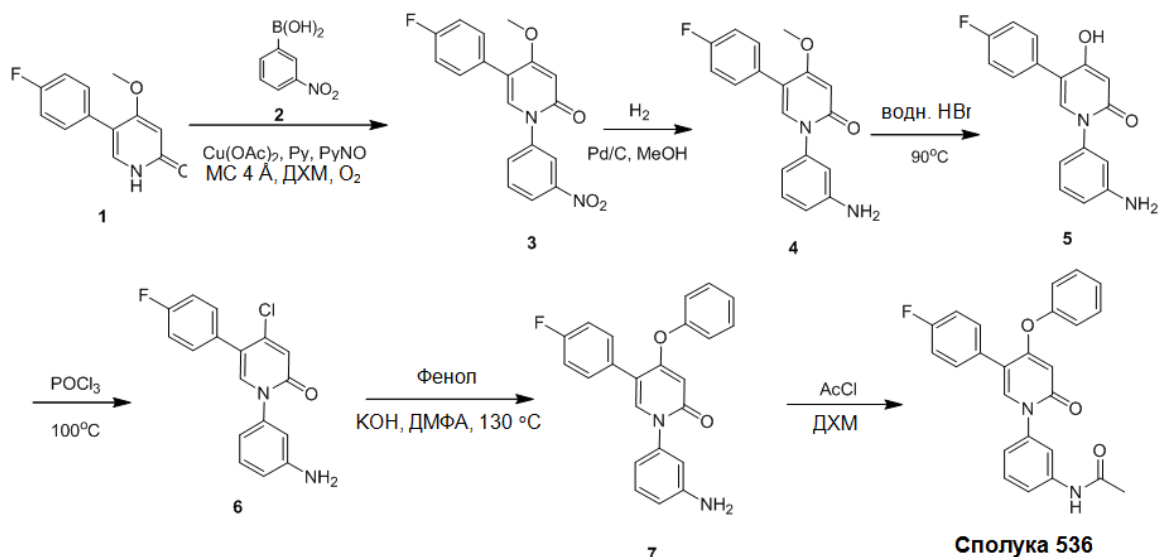
[0804] Сполуку 544 одержували згідно з методикою, аналогічно методиці синтезу Сполуки 542, з використанням піридин-2-ілметанаміну замість сполуки 6. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10,56 (s, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90-7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 1H),

7,29-7,26 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,33 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,37-4,35 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H).

Приклад 11-Е

Синтез Сполуки 536

5



[0805] Одержання сполуки 3 проводили згідно із загальною методикою. Суміш сполуки 3 (2,9 г, 8,5 ммоль) і  $\text{Pd/C}$  (0,29 г) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  при к. т. протягом 3 годин. Суміш фільтрували і концентрували з одержанням сполуки 4 (2,7 г, вихід 98 %).

[0806] Суміш сполуки 4 (2,5 г, 8 ммоль) у водн. HBr (40 %, 20 мл) перемішували при температурі  $90^\circ\text{C}$  протягом 12 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш доливали до води, нейтралізовували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  і потім піддавали екстракції за допомогою ДХМ/i-PrOH. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної сполуки 5 (2,05 г, вихід 86 %).

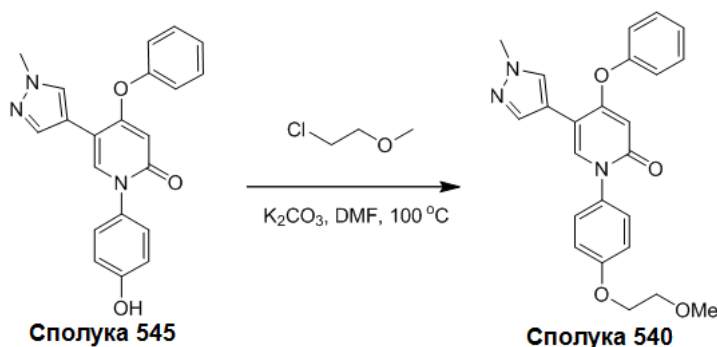
[0807] Сполуку 5 (2,4 г, 0,008 моль) в  $\text{POCl}_3$  (20 мл) перемішували при температурі  $100^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Після завершення отриманий залишок розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  і піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Притримуючись загальній процедурі обробки, отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (ПЕ:ЕА=1:1) з одержанням сполуки 6 (560 мг, вихід 22 %).

[0808] До суміші сполуки 6 (300 мг, 0,95 ммоль), KOH (107 мг, 1,91 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали фенол (134 мг, 1,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі  $130^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  і піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Притримуючись загальній процедурі обробки, отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням сполуки 7 (232 мг, вихід 65 %).

[0809] До розчину сполуки 7 (240 мг, 0,62 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали AcCl (0,8 мл, 0,93 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 2 год, і отриману суміш розбавляли за допомогою ДХМ (100 мл), органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=3/1) з одержанням Сполуки 536 (132 мг, вихід 52 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10,12 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 2,03 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  415,1.

[0810] Сполуку 537 одержували згідно з методикою, аналогічно методиці синтезу Сполуки 536, з використанням Сполуки 539 замість Сполуки 1. Стадію гідрогенування проводили після заміщення фенолу. Замість AcCl використовували TMS-NCO.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 5H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  402,0.

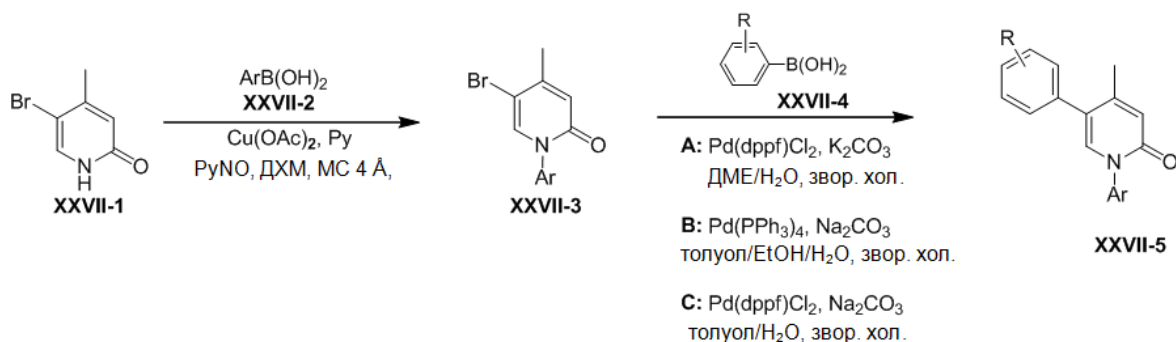
[0811] Сполуку 545 одержували згідно з методикою, аналогічно методиці синтезу Сполуки 536, з використанням (4-метоксифеніл)боронової кислоти замість Сполуки 1. Стадії гідрогенування і реакції з AcCl не проводили.



[0812] Сполука 540: До розчину Сполуки 545 (200 мг, 0,56 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали 1-хлор-2-метоксиетан (68 мг, 0,72 ммоль) і  $K_2CO_3$  (155 мг, 1,12 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 100 °С протягом ночі, потім розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою ЕА. Після стандартної процедури обробки отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА=1:1) з одержанням Сполуки 540 (100 мг, вихід 43 %).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, J= 8,0 Гц, 2H), 7,03 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,16 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 418,1.

Приклад 12-А

Синтез 4-метил, 5-фенілпирфеніонових аналогів (схема XXVII)



[0813] XXVII-3: До розчину Сполуки XXVII-1 (1 екв.) у ДХМ (0,1 ммоль/мл) додавали відповідну боронову кислоту XXVII-2 (1,5~2 екв.),  $Cu(OAc)_2$  (1~3 екв.), піридин (10 екв.) і піридин-N-оксид (2~3 екв.) з наступним додаванням молекулярного сита 4 Å (200~500 мг). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. в атмосфері кисню протягом ночі. Після завершення реакції, по даним ТШХ, отриману суміш фільтрували і промивали етилацетатом; фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням кінцевого продукту.

[0814] Три загальні методики одержання Сполуки XXVII-5:

[0815] Спосіб А: До суміші Сполуки XXVII-3 (1 екв.), що відповідає бороновій кислоті XXVII-4 (1,2 екв.) і  $K_2CO_3$  (2 екв.) у ДМЕ/Н<sub>2</sub>О (об./об.=6/1) додавали  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,1 екв.). Отриману реакційну суміш дегазували шляхом продування азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до к. т., концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою ЕтОАс. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням кінцевого продукту.

[0816] Спосіб В: До суміші Сполуки XXVII-3 (1 екв.), що відповідає бороновій кислоті XXVII-4 (1,2 екв.) і  $Na_2CO_3$  (2 екв.) у толуолі/ЕтОН/Н<sub>2</sub>О (об./об./v=5/2/1) додавали  $Pd(PPh_3)_4$  (0,1 екв.). Отриману реакційну суміш дегазували шляхом продування азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до к. т., концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою ЕтОАс. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням кінцевого продукту.

[0817] Спосіб С: До суміші Сполуки XXVII-3 (1 екв.), боронової кислоти XXVII-4 (1,2 екв.) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 екв.) у толуолі/ $\text{H}_2\text{O}$  (об./об.=5/1) додавали  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,1 екв.). Отриману реакційну суміш дегазували шляхом продування азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до к. т., концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням кінцевого продукту.

[0818] Сполуки 163-171, 191, 194, 201-205, 552 одержували відповідно описаному вище Способу А. Сполуки 172-177 одержували відповідно описаному вище Способу В. Сполуки 195-198 одержували відповідно описаному вище Способу С.

[0819] Сполука 163:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69-7,60 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

[0820] Сполука 164:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,47 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

[0821] Сполука 165:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,35 (m, 8H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

[0822] Сполука 166:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53-7,49 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

[0823] Сполука 167:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,67 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 8H), 7,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

[0824] Сполука 168:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,43-7,35 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,84-6,78 (m, 3H), 4,04 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

[0825] Сполука 169:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

[0826] Сполука 170:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,78 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

[0827] Сполука 171:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,41 (m, 5H), 7,31-7,25 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

[0828] Сполука 172:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,07 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 5H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  337,0.

[0829] Сполука 173:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,75 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,0.

[0830] Сполука 174:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,54-7,50 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  364,0.

[0831] Сполука 175:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,26-7,22 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 4H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,04 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,16 (m, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,42 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,2.

[0832] Сполука 176:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,46 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  280,1.

[0833] Сполука 177:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,77-7,68 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,1.

[0834] Сполука 191:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,61-7,57 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 5H), 7,32-7,30 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,22 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $(\text{M}+\text{H})^+$  380,0.

[0835] Сполука 194:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51-7,48 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,27-7,13 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $(\text{M}+\text{H})^+$  364,1.

[0836] Сполука 195:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,45 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

[0837] Сполука 196:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

[0838] Сполука 197:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,47 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

[0839] Сполука 198:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,42 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).



[0840] Сполука 201:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,46 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,29 (s, 4H), 2,16 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404,0.

5 [0841] Сполука 202:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,47 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  389,9.

[0842] Сполука 203:  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  використовували замість  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,47 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1.

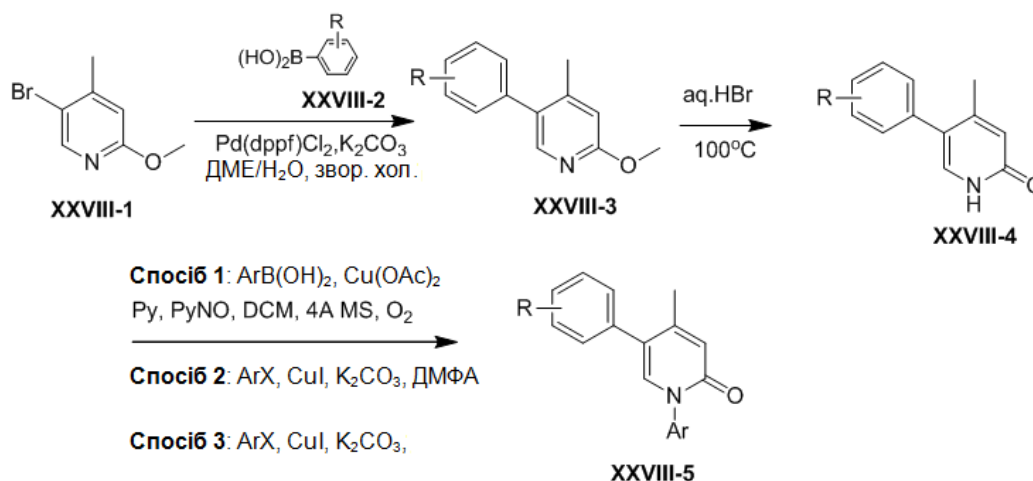
10 [0843] Сполука 204:  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  використовували замість  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , а  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  використовували замість  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51-7,49 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,09 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403,9.

15 [0844] Сполука 205: 5-бром-4-(трифторметил)піридин-2(1H)-он використовували замість Сполуки XXVII-1.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  використовували замість  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,48 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,8.

20 [0845] Сполука 552:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,04 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (dd,  $J = 1,6, 4,4$  Гц, 1H), 8,16 (dd,  $J = 2,4, 8,4$  Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,04 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,41 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  377,1.

Приклад 12-В

Синтез 4-метил, 5-фенілпирфеніонових аналогів (схема XXVIII)



25

[0846] Сполуку XXVIII-3 одержували згідно зі Способом А для одержання Сполуки XXVII-5.

30 [0847] XXVIII-4: Суміш Сполуки XXVIII-3 у водн. HBr (48 %) перемішували при температурі 100 °С протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш концентрували під вакуумом. Суміш, що залишилася, нейтралізовували насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$  і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної Сполуки XXVIII-4.

[0848] Три загальні методики одержання Сполуки XXVIII-5:

35 [0849] Спосіб 1: До розчину Сполуки XXVIII-4 (1 екв.) у ДХМ (0,1 ммоль/мл) додавали відповідну боронову кислоту XXVIII-2 (1,5~2 екв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (1~3 екв.), піридин (10 екв.) і піридин-N-оксид (2~3 екв.) з наступним додаванням молекулярного сита 4A (200~500 мг). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. в атмосфері кисню протягом ночі. Після завершення реакції, по даним ТШХ, отриману суміш фільтрували і промивали етилацетатом; фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий

40 залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Сполуки 181-183, 178-180, 192 і 193 одержували згідно зі Способом 1.

[0850] Сполука 178:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,43-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 5H), 7,12-7,08 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  298,0.

[0851] Сполука 179:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,34 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  327,9.

[0852] Сполука 180:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,38-7,33 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,85 (s, 9H), 2,13 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  370,1.

[0853] Сполука 192:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,46 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,16 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  364,0.

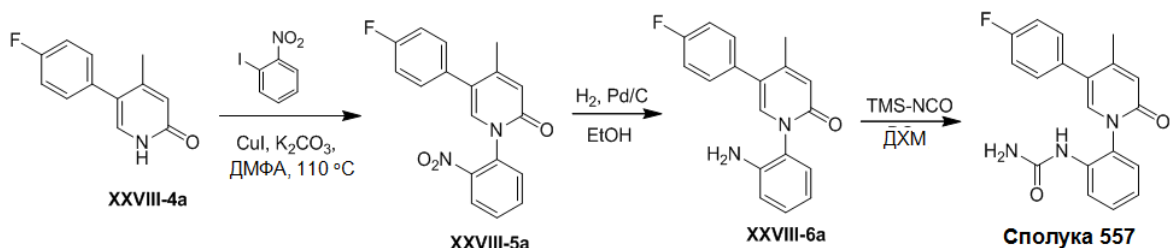
[0854] Сполука 193:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,38-7,34 (m, 1H), 7,33-6,98 (m, 5H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,1.

[0855] Сполука 181:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,28-7,23 (m, 3H), 7,13 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

[0856] Сполука 182:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,25-7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,95-9,92 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,11 (s, 3H).

[0857] Сполука 183:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,26-7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

[0858] Спосіб 2: До суміші, що перемішується, 5-(4-фторфеніл)-4-метилпіридин-2(1H)-ону (203 мг, 1 ммоль, 1,0 екв.), 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензолу (382 мг, 1,5 ммоль, 1,5 екв.) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (276 мг, 2 ммоль, 2,0 екв.) у ДМФА (5 мл) додавали  $\text{CuI}$  (19 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 140 °С протягом 3 днів у захисній атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш охолоджували до к. т., розбавляли за допомогою ЕА (50 мл), промивали водою і сольовим розчином, концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=5:1→1:1) з одержанням Сполуки 186 (40 мг, вихід 11 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,27-7,17 (m, 8H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378,0.



[0859] Сполуку XXVIII-5a одержували зі Сполуки XXVIII-4a відповідно описаному вище Способу 2. Сполуку XXVIII-6a одержували шляхом гідрогенування (приблизно 345 кПа (50Psi)) Сполуки XXVIII-5a в етанолі при к. т. протягом 4 год. Сполуку 557 одержували в результаті взаємодії Сполуки XXVIII-6a з TMS-NCO.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,21 (d, J=8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,09 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,17 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,0.

[0860] Спосіб 3: До суміші, що перемішується, 5-(4-фторфеніл)-4-метилпіридин- 2(1H)-ону (2,04 г, 10 ммоль, 1,0 екв.), 4-бромбензо[d][1,3]диоксолу (3,0 г, 15 ммоль, 1,5 екв.), і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,76 г, 20 ммоль, 2екв.) у ДМФА (50 мл) додавали  $\text{CuI}$  (191 мг, 1 ммоль, 0,1 екв.) і 8- гідроксигінолін (140 мг, 1 ммоль, 0,1 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 140 °С протягом 3 днів у захисній атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш охолоджували до к. т., розбавляли за допомогою ЕА (250 мл), промивали водою і сольовим розчином, концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=5:1→1:1) з одержанням Сполуки 184 (680 мг, вихід 21 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,35-7,32 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (t, J =8,8Гц, 2H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,8.

[0861] Сполуку 185 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 184, з використанням 5-бром-2,3-дигідробензо[b][1,4]диоксину замість 4-бромбензо[d][1,3]диоксолу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,28-7,24 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 4H), 2,13 (s, 3H). МС (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,1.

[0862] Сполука 187: До розчину Сполуки 172 (378 мг, 1,12 ммоль) в EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл, об./об.=2/1) додавали водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (6 М, 2 мл). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману суміш концентрували, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3).



Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=3/1) з одержанням Сполуки 187 (200 мг, вихід 60 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,26-7,21 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 2,12 (s, 3H).

5 [0863] Сполука 188: До розчину Сполуки 187 (80 мг, 0,102 ммоль) у ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл, об./об.=4/1) додавали  $\text{KOCN}$  (10 мг, 0,112 ммоль) і  $\text{AcOH}$  (одну краплю). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману суміш концентрували, розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  (50 мл), промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий

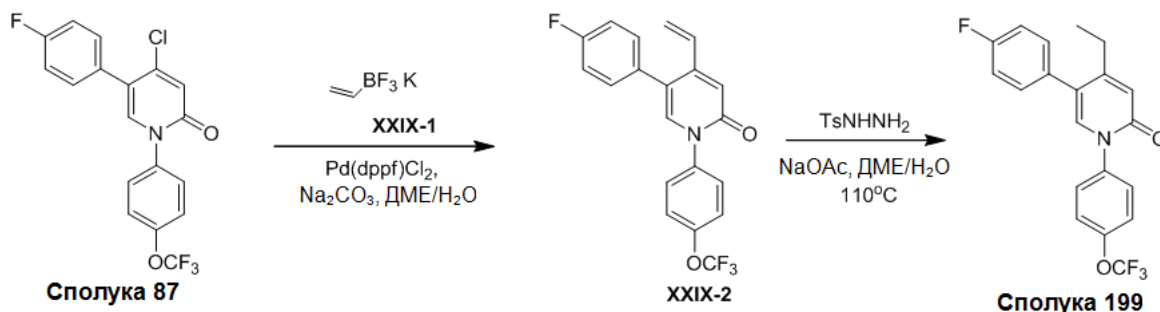
10 залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 188 (62,2 мг, вихід 67 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,88 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (d,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

[0864] Сполуку 559 одержували шляхом взаємодії Сполуки XXVIII-4a з 2-фтор-5-

15 иоданиліном з використанням описаного вище Способу 3 з наступною взаємодією з  $\text{TMS-NCO}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,19 (d,  $J$ =6,0 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,20 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Приклад 12-С

Синтез Сполуки 199 (схема XXIX)



20

[0865] До суміші, що перемішується, Сполуки 87 (200 мг, 0,52 ммоль), Сполуки XXIX-1 (92 мг, 0,68 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (60 мг, 1,4 ммоль) у ДМЕ/ $\text{H}_2\text{O}$  (18 мл, об./об.=8/1) додавали  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (140 мг, 0,99 ммоль) у захисній атмосфері  $\text{N}_2$ . Отриману реакційну суміш перемішували при

25

температурі 110 °С протягом ночі. Суміш концентрували з видаленням ДМЕ, розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (30 мл×3), органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом, отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА=2,5:1) з одержанням Сполуки XXIX-2 (112 мг, вихід: 57 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376,09.

30

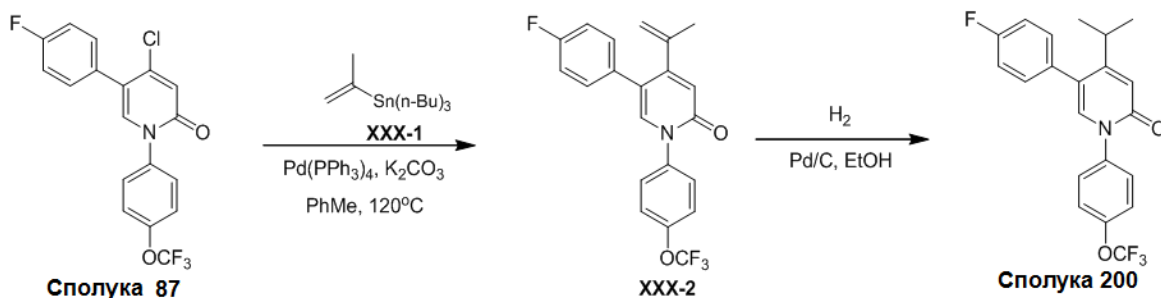
[0866] Сполуку XXIX-2 (170 мг, 0,45 ммоль),  $\text{TsNHNH}_2$  (338 мг, 1,81 ммоль), і  $\text{NaOAc}$  (371 мг, 4,53 ммоль) додавали в ДМЕ/ $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл, об./об.=5/1). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 110 °С протягом ночі. Суміш концентрували з видаленням ДМЕ, розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (30 мл×3), органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом, отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 199 (107 мг, вихід 64 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,46 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  378,10.

35

Приклад 12-D

Синтез Сполуки 200 (схема XXX)

40



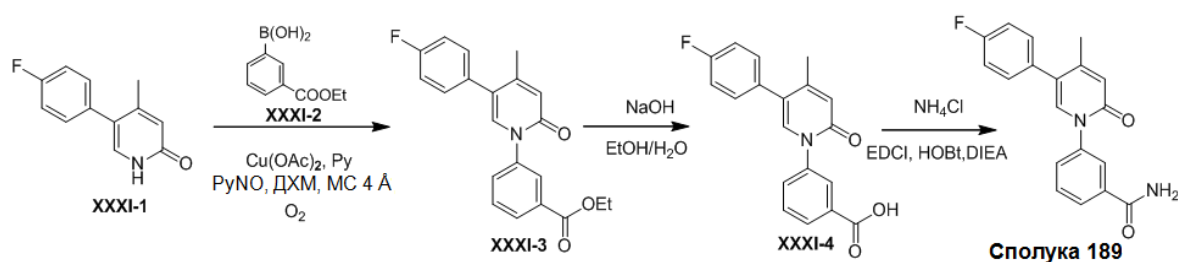
[0867] До суміші, що перемішується, Сполуки 87 (150 мг, 0,270 ммоль), Сполуки XXX-1 (135 мг, 0,4 ммоль) і  $K_2CO_3$  (186 мг, 1,35 ммоль) у толуолі (5 мл) додавали  $Pd(PPh_3)_4$  (30 мг, 0,0270 ммоль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при температурі 120 °C протягом ночі. Далі суміш концентрували, розбавляли за допомогою  $H_2O$ , піддавали екстракції за допомогою  $EtOAc$  (30 мл×3), органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА=5:1) з одержанням Сполуки XXX-2 (135 мг, вихід 88 %).

[0868] Суміш Сполуки XXX-2 (100 мг, 0,259 ммоль) і сухого  $Pd/C$  в етанолі (5 мл) перемішували в атмосфері  $H_2$  при к. т. протягом 1 год. Отриману реакційну суміш фільтрували, і органічний шар концентрували з одержанням Сполуки 200 (61,6 мг, вихід 61 %).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

[0869] Сполука 629: До суміші 5-бром-1-(4-етокси-2-метилфеніл)-4-метилпіридин-2(1H)-ону (1,5 г, 4,66 ммоль) і 4-(трибутилстаніл)піридазину (3,44 г, 9,31 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0,163 г, 0,233 ммоль) в атмосфері  $N_2$  при к. т. Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою  $EtOAc$ . Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=1:2→ЕА) з одержанням Сполуки 629 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,806 г, вихід 54 %).  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=2,4, 5,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,07 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,8 Гц, 3H). МС (IEP) m/z  $[M+H]^+$  322,0.

Приклад 12-D

Синтез Сполуки 189 (схема XXXI)



[0870] Сполуку XXXI-3 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXVII-3.

[0871] До розчину Сполуки XXXI-3 (300 мг, 0,854 ммоль) в  $EtOH$  (10 мл) додавали розчин  $NaOH$  (102 мг, 2,56 ммоль) у воді (8 мл). Отриману реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 4 год. Після концентрування під вакуумом отриману суміш підкисляли за допомогою водн.  $HCl$  (1 н.). Далі отриману суміш піддавали екстракції за допомогою  $EtOAc$  (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий неочищений продукт використовували на наступній стадії безпосередньо, без додаткового очищення (200 мг, вихід 72 %). МС (IEP) m/z  $[M+H]^+$  324,0.

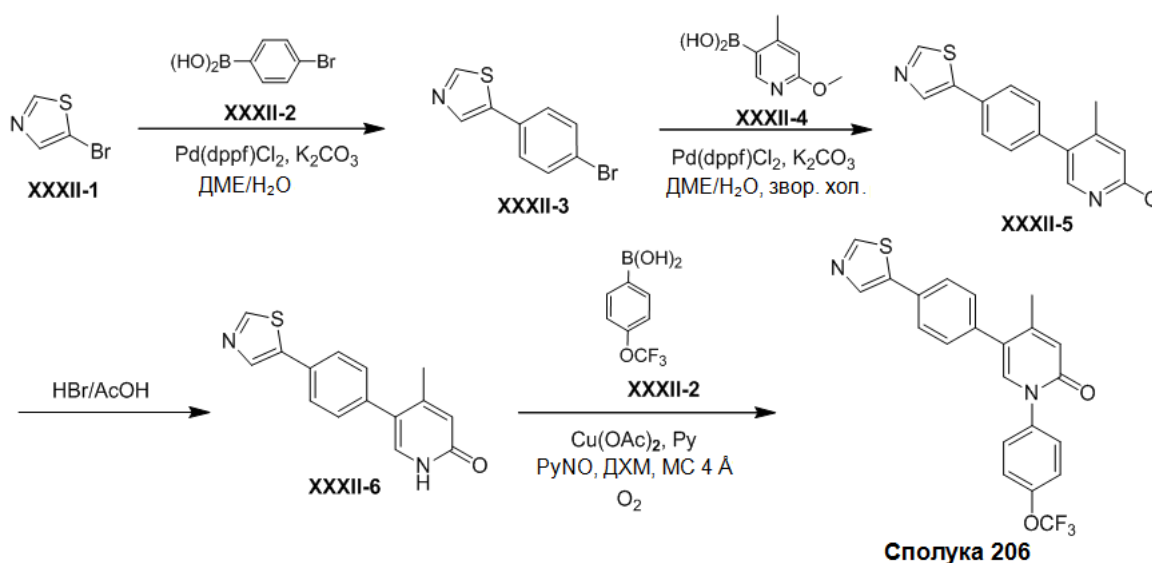
[0872] Сполуку XXXI-4 (150 мг, 0,464 ммоль),  $HOBT$  (70 мг, 0,51 ммоль),  $EDC \cdot HCl$  (100 мг, 0,51 ммоль) і  $DIEA$  (260 мг, 2 ммоль) вносили в сухий ДХМ (5 мл), після чого додавали  $NH_4Cl$  (75 мг, 1,4 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Отриману

суміш розбавляли водою (10 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (20 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 189 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (21,8 мг, вихід 17 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,13-6,99 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 2,14 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+Na)<sup>+</sup> 344,9.

[0873] Сполука 190: До розчину Сполуки XXXI-4 (250 мг, 0,77 ммоль), НАТУ (350 мг, 0,92 ммоль) і DIEA (300 мг, 2,3 ммоль) у сухому ДХМ (8 мл) додавали метиламіну гідрохлорид (78 мг, 1,16 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Отриману суміш розбавляли водою (20 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ДХМ:MeOH=10:1) з одержанням Сполуки 190 у вигляді твердої речовини білого кольору (159,3 мг, вихід 61 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,70 (ушир. s, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,96 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 336,9.

Приклад 12-Е

Синтез Сполуки 206 (схема XXXII)



[0874] До суміші, що перемішується, Сполуки XXXII-1 (1,5 г, 9,15 ммоль), Сполуки XXXII-2 (1,83 г, 9,15 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,79 г, 27,45 ммоль) у ДМЕ/Н<sub>2</sub>О (50 мл, об.: об.=5:1) додавали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,34 г, 1,83 ммоль) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриману суміш доливали до води, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (150 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=10:1→5:1→3:1) з одержанням Сполуки XXXII-3 (600 мг, вихід 21 %).

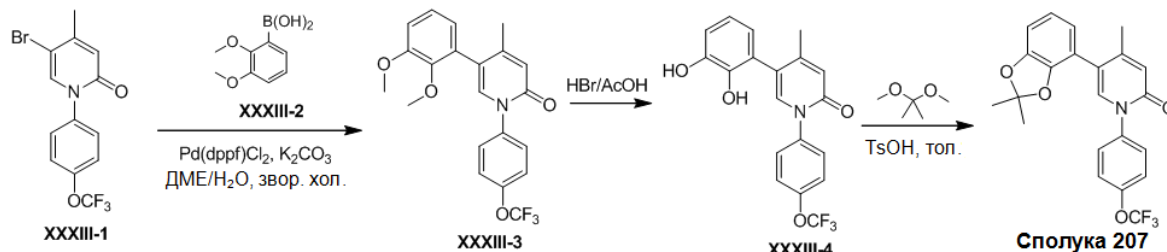
[0875] До суміші, що перемішується, XXXII-3 (400 мг, 1,7 ммоль), XXXII-4 (425,8 мг, 2,55 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (703,8 мг, 5,1 ммоль) у ДМЕ/Н<sub>2</sub>О (50 мл, об.: об.=5:1) додавали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (120 мг, 0,17 ммоль) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім отриману суміш доливали до води, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3), отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=3:1→1:1) з одержанням Сполуки XXXII-5 (220 мг, вихід 46 %). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 283.

[0876] Суміш Сполуки XXXII-5 (100 мг, 0,35 ммоль) в AcOH (5 мл) і водн. HBr (40 %, 5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Далі отриману суміш нейтралізовували водн. NaOH (1 М), піддавали екстракції за допомогою ЕА (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з одержанням XXXII-6 (80 мг, вихід 85 %). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9,12 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,73-7,70 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,41-7,39 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 1,90 (s, 3H).

[0877] Сполуку 206 одержували шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXVII-3 (150 мг, вихід 58 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  429,1.

5 Приклад 12-F

Синтез Сполуки 207 (схема XXXIII)



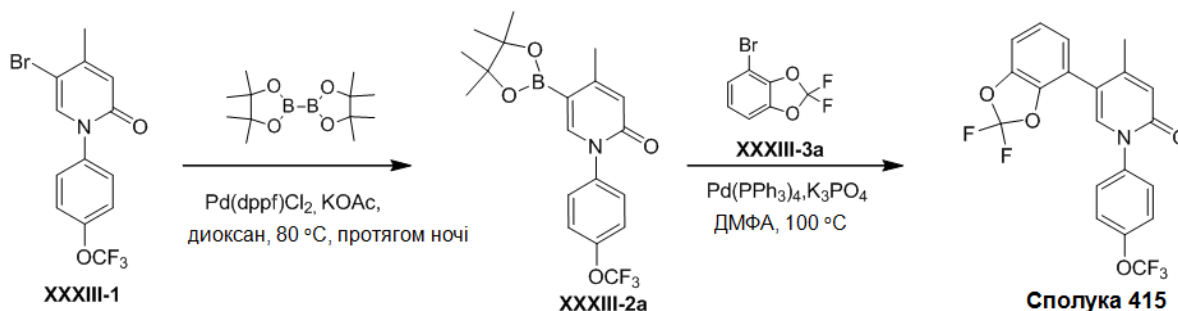
10 [0878] XXXIII-3 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXXII-5.

[0879] XXXIII-4 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXXII-6.

15 [0880] До розчину Сполуки XXXIII-3 (450 мг, 1,2 ммоль) у толуолі (50 мл) додавали 2,2-диметоксипропан (9 мл) і TsOH (45,6 мг, 0,24 ммоль), отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш доливали до води, піддавали екстракції за допомогою ЕА (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 207 (200 мг, вихід 41 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,47 (m, 2H), 7,33-7,31 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,70 (s, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  418.

20 [0881] Сполуку 211 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 207, з використанням (3,4-диметоксифеніл)боронової кислоти замість XXXIII-2.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,46 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,75-6,73 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,67-6,64 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,70 (s, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,9.

25



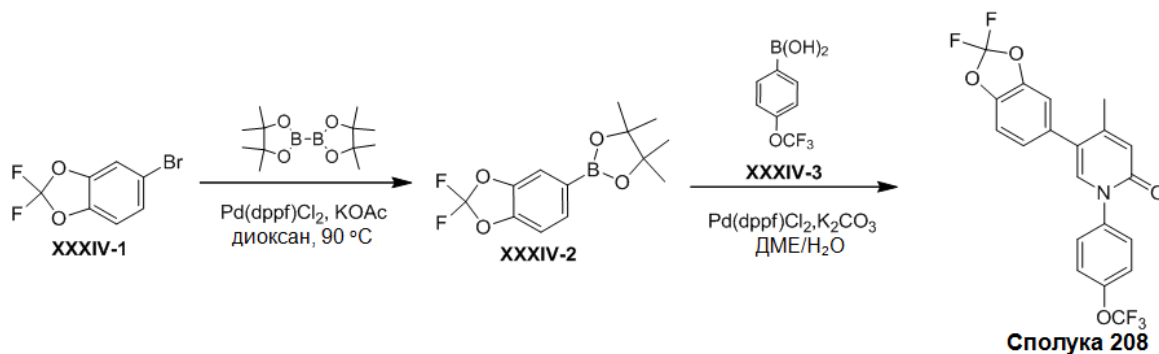
30 [0882] Сполуку XXXIII-2a одержували шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXXIII-3 з використанням біс(пінаколато)дибору замість Сполуки XXXIII-2 у вигляді твердої речовини білого кольору.

35 [0883] Сполука 415: До розчину Сполуки XXXIII-2a (200 мг, 1,06 ммоль) у ДМФА (4 мл) додавали  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (476 мг, 2,11 ммоль), XXXIII-3a (500 мг, 3,16 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (122 мг, 0,106 ммоль). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали при температурі 100 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою (20 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА = 10/1) з одержанням Сполуки 415 (128 мг, вихід 36 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,17 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  425,9.

40

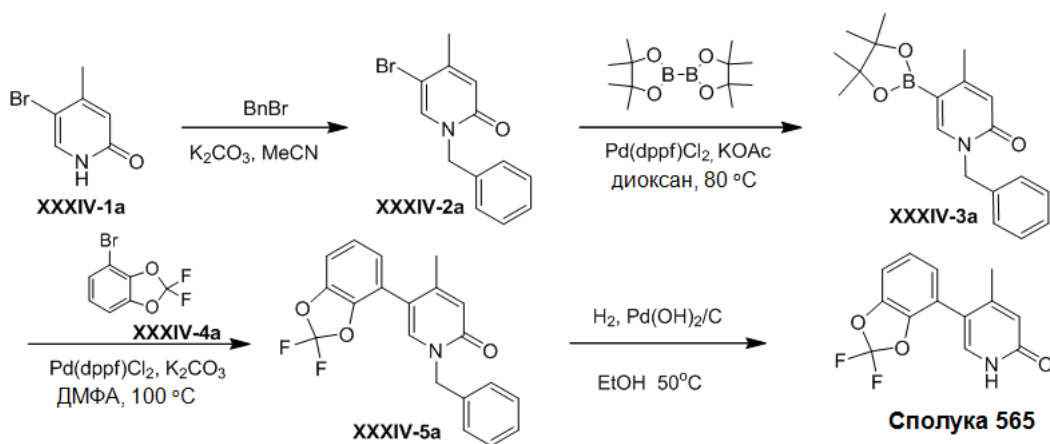
Приклад 12-G

Синтез Сполуки 208 (схема XXXIV)



[0884] У колбу вносили Сполуку XXXIV-2 (1 г, 4,2 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (1,27 г, 5 ммоль) і KOAc (0,5 г, 5 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл). Колбу тричі продували азотом. Далі до неї додавали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (150 мг, 0,21 ммоль), і потім отриману суміш знову продували азотом. Отриману суміш перемішували при температурі 90 °С протягом 12 год. Після того, як вихідна речовина була витрачена, суміш охолоджували до к. т., розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий залишок розбавляли водою (30 мл), піддавали екстракції за допомогою EA (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:EA=10:1-5:1) з одержанням Сполуки XXXIV-2 (800 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0885] Сполуку 208 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXXII-5. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,48-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,14 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 425,9.



[0886] До суміші Сполуки XXXIV-1 (700 мг, 3,763 ммоль) в MeCN (20 мл) додавали BnBr (954 мг, 15,465 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,349 г, 7,523 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі, і потім її концентрували з видаленням MeCN, розбавляли за допомогою H<sub>2</sub>O, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (ПЕ:EA=1:1) з одержанням Сполуки XXXIV-2 (600 мг, вихід 58 %). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 278,2.

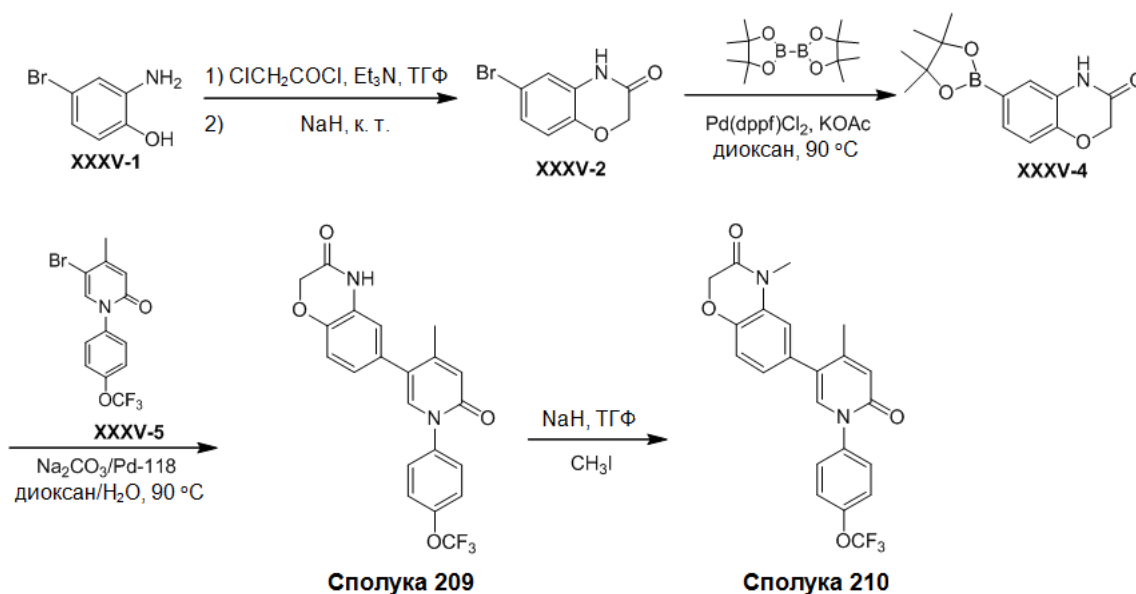
[0887] Сполуку XXXIV-3а шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XXXIV-2а і біс(пінаcolato)дибору згідно зі стандартною методикою, описаною вище. Сполуку XXXIV-5а одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XXXIV-3а зі Сполукою XXXIV-4а згідно зі стандартною методикою, описаною вище.

[0888] Суміш Сполуки XXXIV-5а (250 мг, 0,704 ммоль) і Pd(OH)<sub>2</sub>/C (25 мг) в EtOH (10 мл) перемішували при 1 атм. H<sub>2</sub> при 50 °С протягом ночі. Після завершення реакції суміш фільтрували і концентрували, отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/EA=5/1) з одержанням Сполуки 565 (40 мг, вихід 22 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,35 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,16 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 266,1.

Приклад 12-Н



## Синтез Сполуки 209 (схема XXXV)

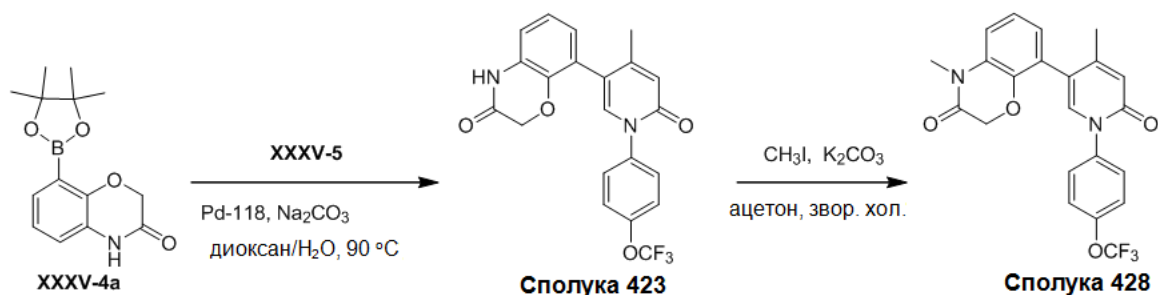


5 [0889] До розчину Сполуки XXXV-1 (5 г, 27 ммоль) у ТГФ (150 мл) додавали ТЕА (4,06 г, 0,04 ммоль). Далі порціями додавали 2-хлорацетилхлорид (3,33 г, 0,03 ммоль) при 0 °С. Через 20 хвилин отриману суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Отриману реакційну суміш охолоджували до 0 °С і порціями додавали NaH (60 %, 2,2 г, 54 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 20 хвилин, потім при к. т. протягом 2 год, після чого її гасили водою. Розчинник видаляли під вакуумом, і отриману суміш розбавляли водою. Отриманий осад фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом з одержанням Сполуки XXXV-2 (5,5 г, вихід 89 %).

15 [0890] До розчину Сполуки XXXV-2 (2,3 г, 10 ммоль) у діоксані (20 мл), додавали біса(пінаcolato)дибор (3,05 г, 12 ммоль), ацетат калію (2 г, 20 ммоль) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (730 мг, 1 ммоль). Отриману суміш продували азотом і перемішували при температурі 90 °С протягом ночі. Далі отриману суміш розбавляли за допомогою ЕА (200 мл) і фільтрували. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=3:1-1:1) з одержанням Сполуки XXXV-4 (1,9 г, вихід 69 %).

20 [0891] До розчину Сполуки XXXV-4 (1,4 г, 5,1 ммоль) у діоксані/H<sub>2</sub>O (15 мл/3 мл) додавали Сполуку XXXV-5 (1,47 г, 4,2 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (890 мг, 8,4 ммоль) і Pd-118 (137 мг, 6,21 ммоль). Отриману суміш продували азотом і перемішували при температурі 90 °С протягом ночі. Далі отриману суміш розбавляли за допомогою ЕА (100 мл) і фільтрували. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=2:1-1:1) з одержанням Сполуки 209 (1,36 г, вихід 64 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 9,05 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,13 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,9.

25 [0892] Сполука 210: Сполуку 209 (400 мг, 0,96 ммоль) розчиняли в ТГФ (2 мл), порціями при перемішуванні додавали NaH (60 %, 60 мг, 1,2 ммоль) при 0 °С. Приблизно через 30 хвилин додавали іодметан (2,1 г, 14,6 ммоль); отриману суміш перемішували при к. т. протягом 14 год. Далі суміш розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою ЕА (30 мл×3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ:ЕА= 2:1) з одержанням Сполуки 210 (262 мг, вихід 63 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,50-7,48 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 431,0.



[0893] XXXV-4a одержували шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXXV-4 з використанням 2-аміно-6-бромфенолу замість Сполуки XXXV-1.

[0894] До розчину Сполуки XXV-4a (450 мг, 1,64 ммоль) у діоксані/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл), додавали Сполуку XXV-5 (516 мг, 1,49 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (316 мг, 2,98 ммоль) і Pd-118 (50 мг, 0,08 ммоль). Отриману суміш продували азотом і перемішували при температурі 90 °C протягом ночі. Далі отриману суміш розбавляли за допомогою ЕА (100 мл) і фільтрували. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА=2/1) з одержанням Сполуки 423 (440 мг, вихід 65 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,09 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 416,9.

[0895] До суміші, що перемішується, Сполуки 423 (370 мг, 0,89 ммоль) в ацетоні (5 мл) порціями додавали  $K_2CO_3$  (180 мг, 1,33 ммоль) і йодметан (139 мг, 0,98 ммоль). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т. і фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА=2/1) з одержанням Сполуки 428 (230 мг, вихід 60 %).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 431,0.

[0896] Сполуки 424 і 425 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполук 423 і 428, з використанням 2-аміно-5-бромфенолу в якості вихідної речовини.

[0897] Сполука 424:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  416,9.

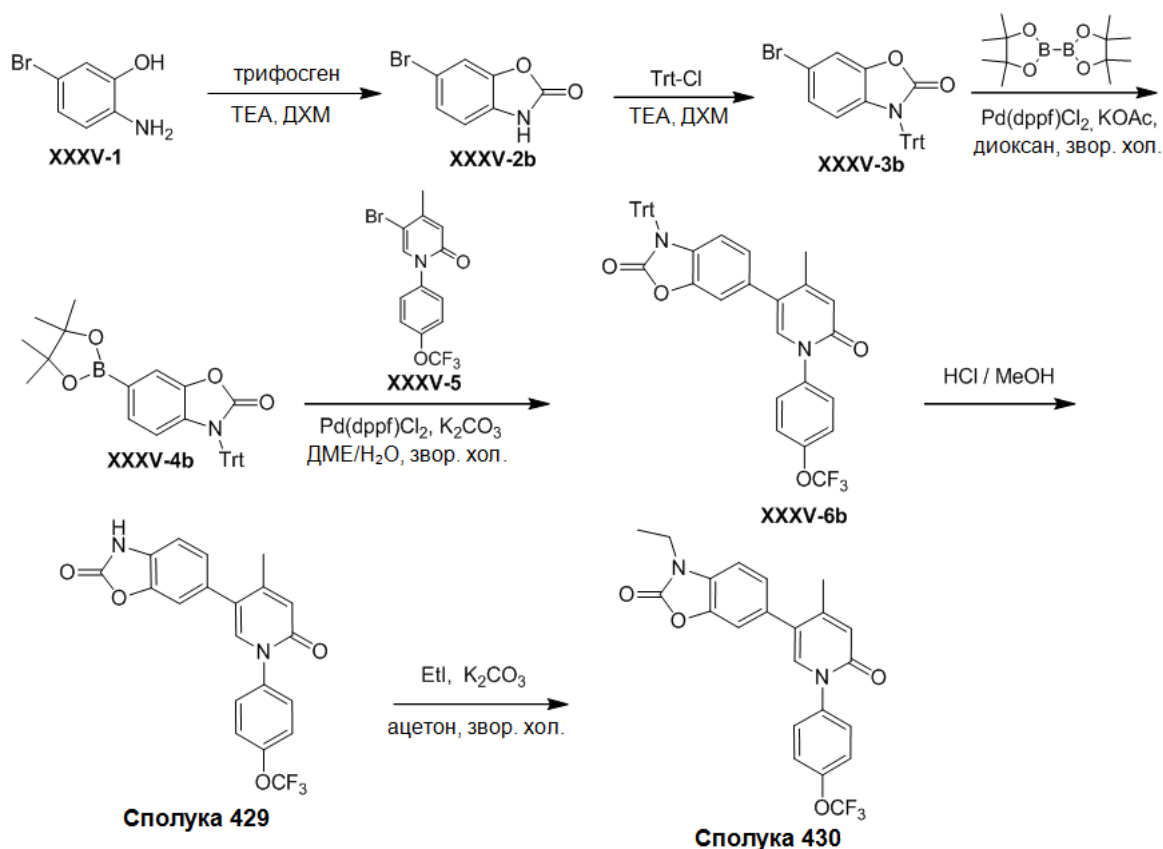
[0898] Сполука 425:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  431,0.

30 [0899] Сполуки 426 і 427 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполук 423 і 428, з використанням 2-аміно-3-бромфенолу в якості вихідної речовини.

[0900] Сполука 426:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 1,97 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 416,9.

35 [0901] Сполука 427:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,46 (d,  $J = 9,2$  Гц, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  431,0.

[0902] Сполуку 566 одержували шляхом взаємодії Сполуки 424 з 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піраном у ДМФА в присутності  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  з наступним зняттям захисту з гідроксигрупи з використанням  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,47 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18~7,13 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,16 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). МС (IEP)  $m/z$  (M+H) $^+$  461,0.



[0903] До розчину Сполуки XXXV-1 (3 г, 16 ммоль) у сухому ДХМ (50 мл) додавали ТЕА (3,2 г, 32 ммоль). Отриману реакційну суміш охолоджували до 0 °С, і повільно додавали трифосген (1,6 г, 5,3 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при к. т., потім гасили водою, піддавали екстракції за допомогою ДХМ (80 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1) з одержанням Сполуки XXXV-2b (2,7 г, вихід 79 %).

[0904] До розчину Сполуки XXXV-2b (500 мг, 2,97 ммоль) у сухому ДХМ (20 мл) додавали ТЕА (360 мг, 3,56 ммоль) і Trt-Cl (992 мг, 3,56 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при к. т., потім доливали до води, піддавали екстракції за допомогою ДХМ (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1) з одержанням Сполуки XXXV-3b (1,2 г, вихід 89 %).

[0905] XXXV-4b одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання XXXV-4. МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 503,9.

[0906] Сполуку XXXV-6b одержували згідно з методикою, аналогічно описаній в Спосібі А. МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 645,1.

[0907] Сполука 429: Сполуку XXXV-6b (800 мг, 1,24 ммоль) розчиняли в розчині НСІ/МеОН (4 М, 50 мл), Отриману суміш перемішували протягом ночі при 70 °С. Далі суміш концентрували, отриманий залишок розбавляли водою (20 мл), і доводили рН до рН= 7~8 насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>, проводили екстракцію за допомогою EtOAc (80 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=10/1→5/1) з одержанням Сполуки 429 (370 мг, вихід 74 %).

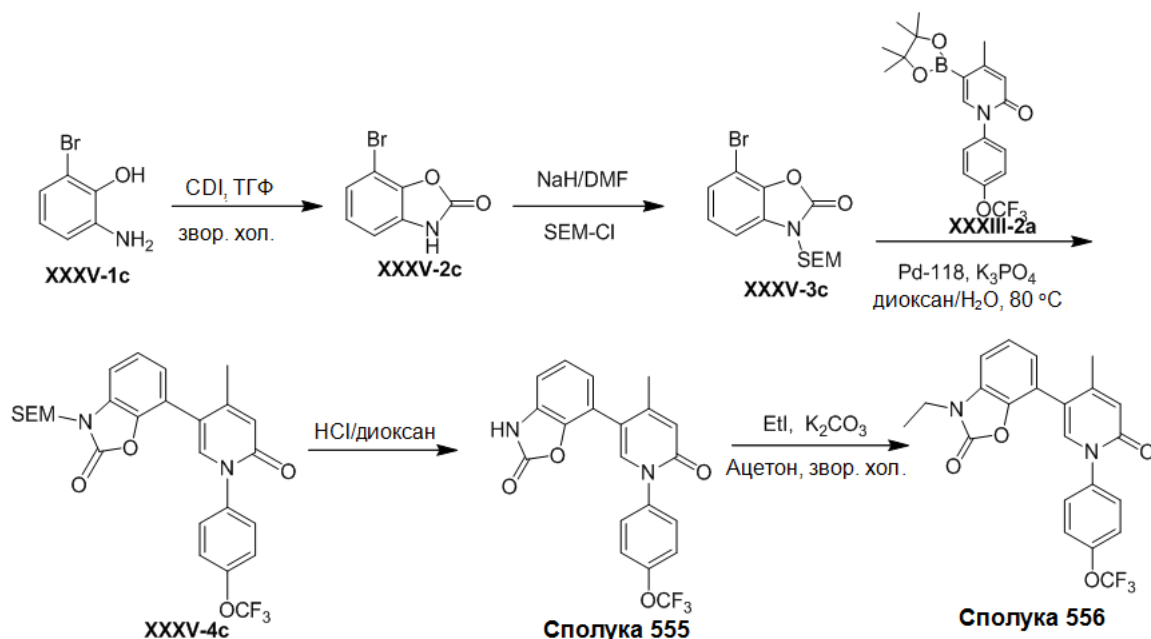
[0908] Сполуку 430 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 428, з використанням етилїодиду замість метилїодиду. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,48-7,46 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,92 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 431,1.

[0909] Сполуку 553 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 429, з використанням 2-аміно-4-бромфенолу замість Сполуки XXXV-1. <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,64 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 403,0.



[0910] Сполуку 554 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 430.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,66-7,63 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,86 (q,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,26 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,1.

5



[0911] До розчину Сполуки XXXV-1с (200 мг, 1,08 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) додавали CDI (262 мг, 1,62 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, потім гасили водою, піддавали екстракції за допомогою ЕА, отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=10:1) з одержанням Сполуки XXXV-2с (160 мг, вихід 70 %).

10

[0912] До розчину Сполуки XXXV-2с (5,3 г, 25 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали NaH (60 %-а дисперсія в мінеральному маслі, 1,5 г, 37,5 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 30 хв при к. т., потім повільно додавали SEM-Cl (6,2 г, 37,5 ммоль), і далі реакційну суміш перемішували протягом ночі при к. т. Отриману суміш доливали до води, піддавали екстракції за допомогою ЕА, отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=15:1→5:1) з одержанням Сполуки XXXV-3с (2,7 г, вихід 31 %).

15

20

[0913] Сполуку XXXV-4с одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 423. Сполуку 555 одержували шляхом кислотного гідролізу Сполуки XXXV-4с.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,62-7,57 (m, 3H), 7,45 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,22 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403,1.

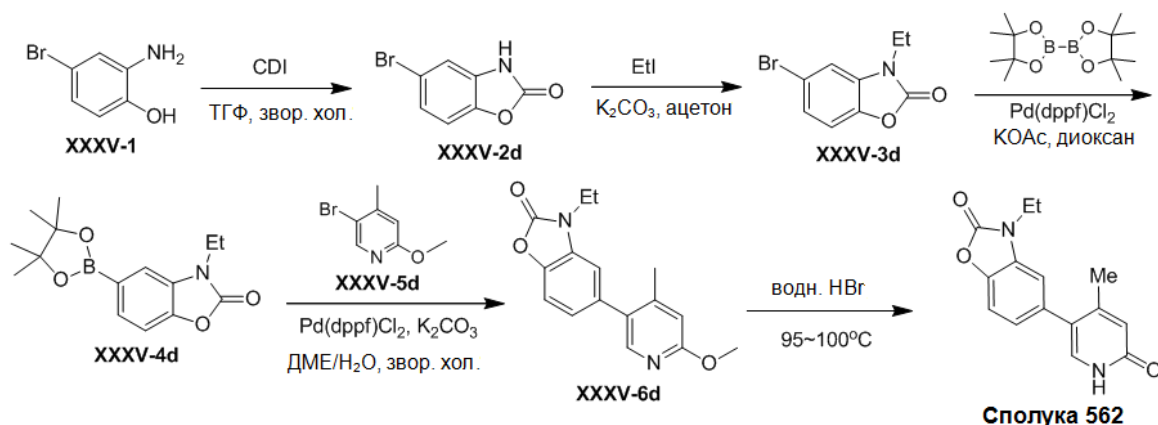
25

[0914] Сполуку 556 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 430.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,63-7,57 (m, 3H), 7,46-7,44 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,13-7,11 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,94 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,36 (t,  $d=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,0.

30

[0915] Сполуку 558 одержували шляхом взаємодії Сполуки 429 з (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсиланом в ацетоні в присутності  $\text{K}_2\text{CO}_3$  з наступним зняттям захисної групи TBDMS з використанням TBAF.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,47 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,33 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,67 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,19 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 2,17 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  447,2.

35

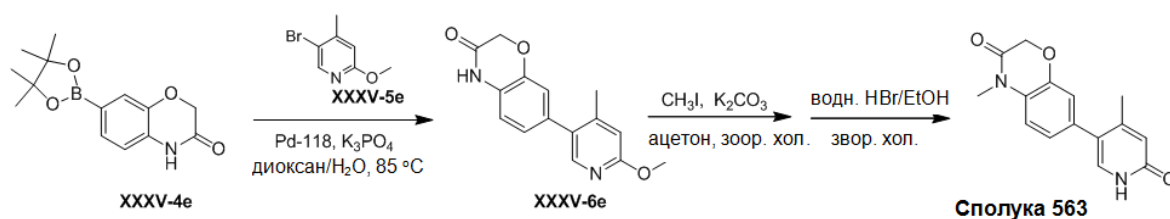


[0916] Сполуку XXXV-2d одержували згідно з аналогічною методикою, описаною для синтезу Сполуки XXXV-2с. XXXV-4d одержували шляхом взаємодії XXXV-2d з етилйодидом з наступною комбінацією по Сузукі з використанням стандартної методики, описаної для синтезу Сполуки XXXV-4b.

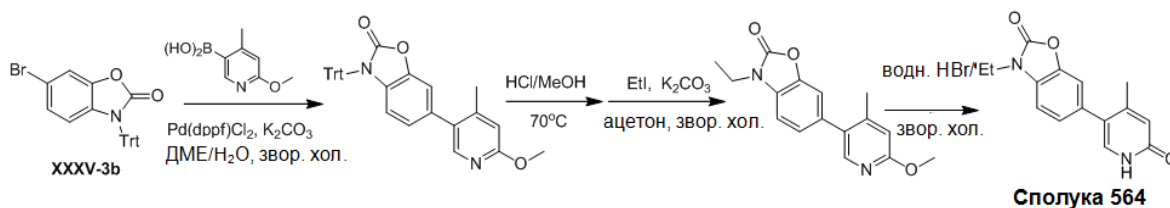
[0917] Сполуку XXXV-6d одержували шляхом взаємодії Сполуки XXXV-4d зі Сполукою XXXV-5d з використанням Способу А, описаного в даному документі. Сполуку 562 одержували шляхом кислотного гідролізу Сполуки XXXV-6d.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  11,65 (s, 1H), 7,35~7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,95 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,6 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  270,9.

[0918] Сполуку 662 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 562 з використанням  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$  замість CDI у реакції зі Сполукою XXXV-1. Наступну реакцію з EtI не проводили. Після другої реакції комбінації по Сузукі використовували метилйодид для метилювання протону в бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-оновому фрагменті до проведення гідролізу за допомогою HBr.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,21 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  270,9.

[0919] Сполуку 663 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 562, з використанням Trt-Cl замість EtI у реакції зі Сполукою XXXV-2d, а замість Сполуки XXXV-5d використовували 5-бром-4-метил-1-((2-(триметилсилил)етокси)метил)піридин-2(1H)-он. На останній стадії видаляли тритильну групу за допомогою HCl у розчині в MeOH.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,73 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,00 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H) $^+$  243,1.

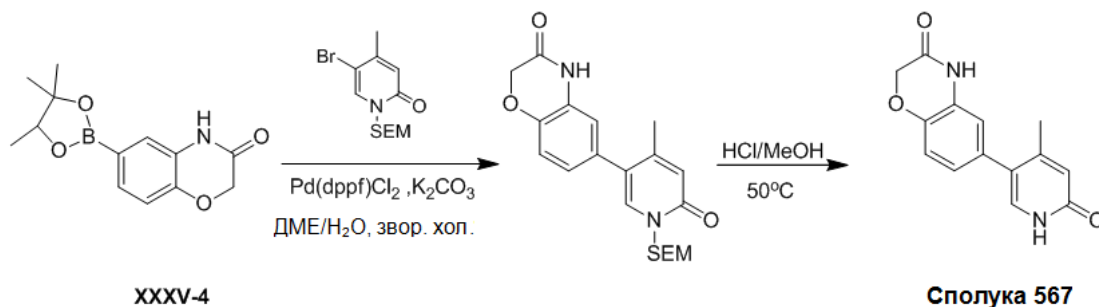


[0920] Сполуку XXXV-4e одержували шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXXV-4, з використанням 2-аміно-5-бромфенолу замість Сполуки XXXV-1. Сполуку XXXV-6e одержували шляхом взаємодії Сполуки XXXV-4e зі Сполукою XXXV-5e згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 423. Сполуку 563 одержували шляхом метилювання Сполуки XXXV-6e з наступним гідролізом за допомогою HBr.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,54 (s, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).



[0921] Сполуку 564 одержували зі Сполуки XXXV-3b згідно зі схемою синтезу, описаної вище.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,23 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,92 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,42 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  270,9.

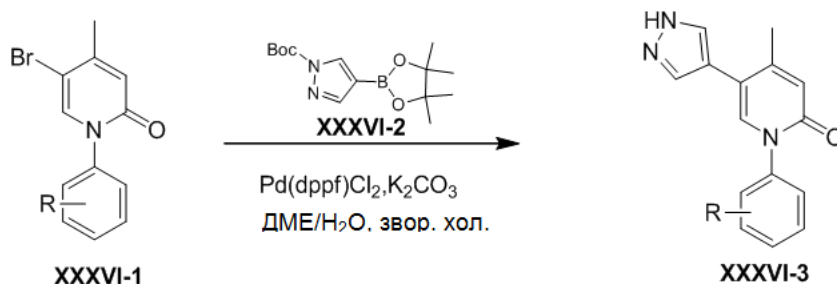
5



[0922] Сполуку 567 одержували шляхом комбінації по Сузукі Сполуки XXXV-4 з SEM-захищеним 5-бром-4-метилпіридин-2(1H)-оном з наступним гідролізом за допомогою HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  11,54 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,85 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,04 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  257,0.

Приклад 13-А

Синтез 4-метил, 5-піразолових аналогів (схема XXXVI)



15

[0923] До розчину Сполуки XXXVI-1 (1 екв.) у ДМЕ/Н<sub>2</sub>О (об./об.=10/1) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 екв.), XXXVI-2 (1,5 екв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,1 екв.). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням кінцевого продукту.

20

[0924] Сполука 217:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,85-7,65 (m, 3H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

25

[0925] Сполука 218:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,60 (s, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,22 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  336,0.

[0926] Сполука 219:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,58 (s, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,04 (q,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (t,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

30

[0927] Сполука 220:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,59 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,60 (s, 3H), 3,86 (s, 9H), 2,23 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  342,1.

[0928] Зазначені 4-метил, 5-(1-Ме) піразолові аналоги були отримані відповідно до тієї самої методики, по якій одержували Сполуку XXXVI-3, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість Сполуки XXXVI-2.

[0929] Сполука 221:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,59-6,55 (m, 4H), 3,86 (s, 12H), 2,30 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  356,0.

35

[0930] Сполука 226:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,81-7,71 (m, 5H), 7,59-7,57 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  334,1.

[0931] Сполука 227:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,51-7,47 (m, 2H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  350,1.

5 [0932] Сполука 228:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  7,86-7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  334,1.

[0933] Сполуки 225, 229 і 230 одержували згідно зі Способом 1, який описано в прикладі 12-В.

10 [0934] Сполука 225:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц)  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  322,9.

[0935] Сполука 229:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,45 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  314,1.

15 [0936] Сполука 230:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  283,9.

20 [0937] Сполуку 222 одержували згідно з модифікованою методикою Способу 1 з використанням ДМСО замість ДХМ і без використання молекулярного сита.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,26 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  324.

25 [0938] Сполуки 223 і 224 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній для синтезу Сполуки 222. Сполука 223:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  310,0. Сполука 224:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,67 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  307,1.

[0939] Сполуки 231 і 232 одержували згідно зі Способом 3, який описано в прикладі 12-В.

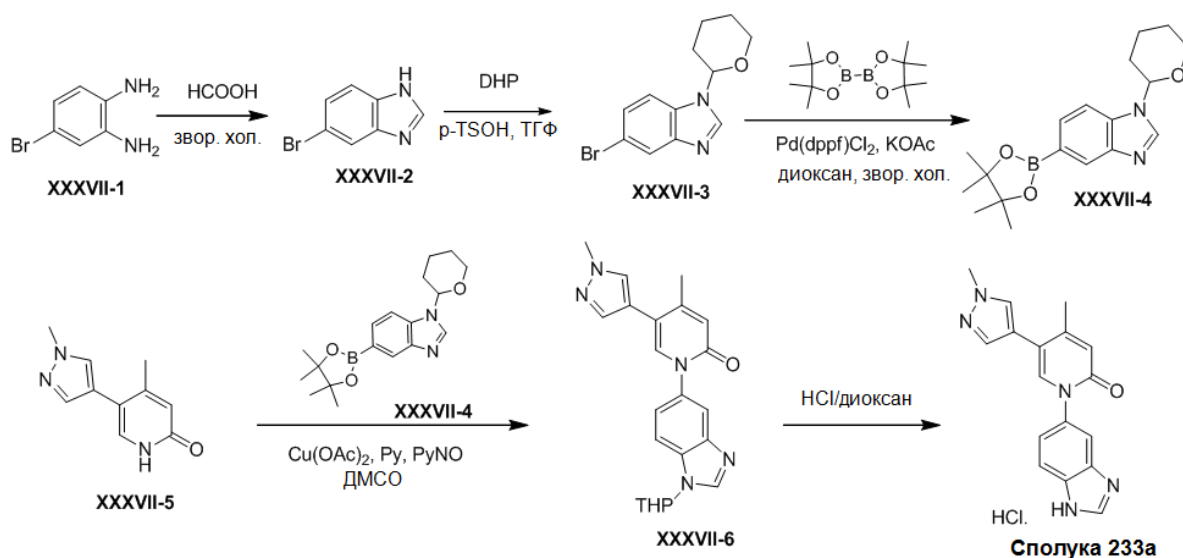
[0940] Сполука 231:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,87-6,72 (m, 4H), 4,28-4,22 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 2,37 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  323,9.

30 [0941] Сполука 232:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,93-6,85 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  309,8.

35 [0942] Сполука 431 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XXXVI-3 з використанням Pd-118 і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  замість Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  і  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Далі зазначену Вос-захисну групу видаляли в розчині HCl/MeOH при к. т.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,59 (s, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,22 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  285,9.

Приклад 13-В

Синтез Сполуки 233 (схема XXXVII)



40

[0943] Розчин Сполуки XXXVII-1 (10 г, 53,4 ммоль) в HCOOH (50 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин, після цього його охолоджували до к. т., повільно додавали

водн. NaOH (10 %) поки реакція суміші не стала основною. Далі проводили екстракцію за допомогою EtOAc (100 мл×3), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з одержанням Сполуки XXXVII-2 (9 г, вихід 85 %).

[0944] До розчину Сполуки XXXVII-2 (5 г, 25,4 ммоль) у ТГФ (35 мл) додавали р-TsOH (1,3 г, 7,6 ммоль), DHP (35 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 60 °C протягом ночі. Отриману реакційну суміш доливали до льодяної води, і отриману водну суміш піддавали екстракції за допомогою EA (50 мл×3), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної Сполуки XXXVII-3 (4,8 г, вихід 67 %).

[0945] До розчину Сполуки XXXVII-3 (1 г, 3,5 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали KOAc (0,69 г, 7 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (0,95 г, 3,67 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,25 г, 0,035 ммоль) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш дегазували азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриману реакційну суміш доливали до льодяної води, і отриману водну суміш піддавали екстракції за допомогою EA (60 мл×3), Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної Сполуки XXXVII-4 (0,8 г, вихід 70 %).

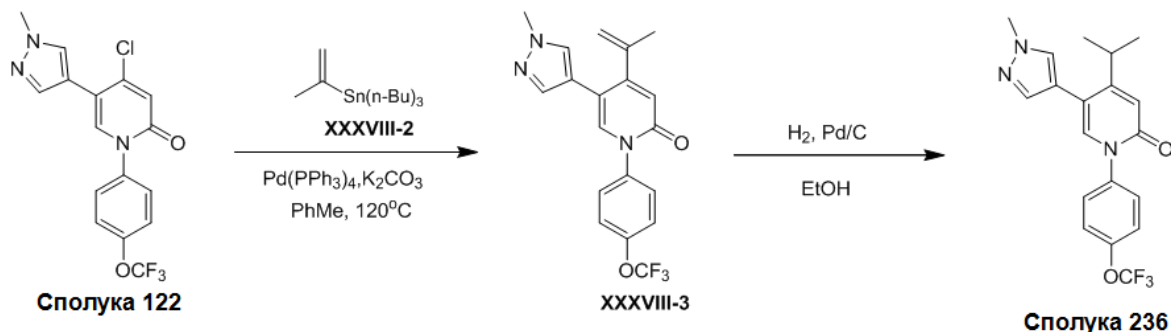
[0946] Сполуку XXXVII-6 одержували згідно з методикою, описаною для синтезу Сполуки 222. МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 390,1.

[0947] Сполуку XXXVII-6 (200 мг, 0,5 ммоль) розчиняли в розчині HCl/діоксан (4 М, 50 мл), отриману суміш перемішували протягом ночі при к. т., суміш концентрували з одержанням гідрохлоридної солі Сполуки 233a (120 мг, вихід 79 %). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9,66 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 305,9.

[0948] Сполуку 235 одержували зі сполуки 122 згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 199. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,76 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,19 (t, J = 7,6 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 364,0.

#### Приклад 13-С

#### Синтез Сполуки 236 (схема XXXVIII)



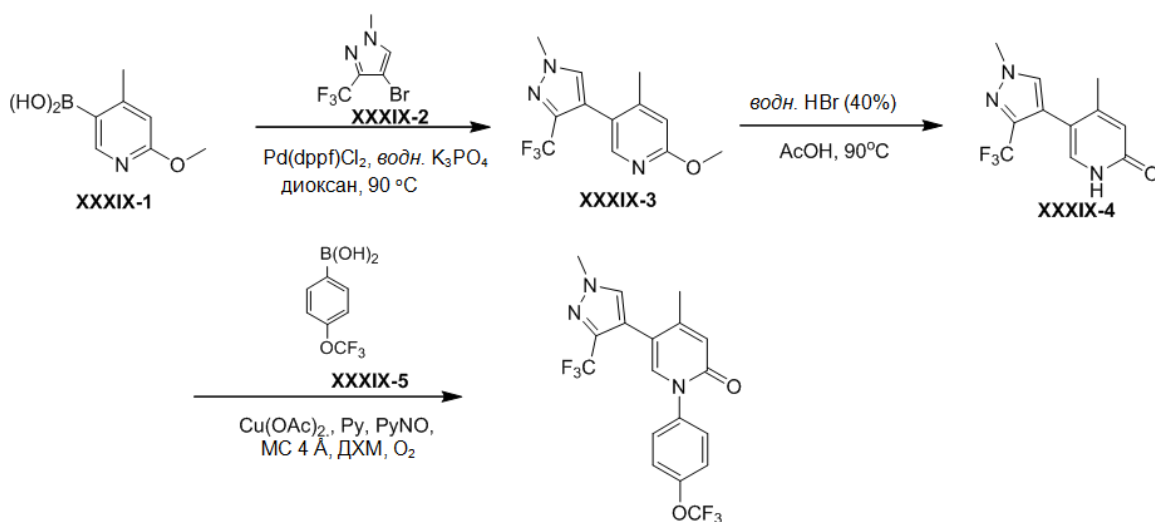
[0949] До суміші, що перемішується, Сполуки 122 (200 мг, 0,54 ммоль), Сполуки XXXVIII-2 (270 мг, 0,81 ммоль) і K<sub>3</sub>CO<sub>3</sub> (150 мг, 1,08 ммоль) у толуолі (6 мл) додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (60 мг, 0,054 ммоль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при температурі 120 °C протягом ночі. Суміш концентрували з видаленням розчинника, розбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (20 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням XXXVIII-3 (130 мг, вихід 64 %).

[0950] Суміш Сполуки XXXVIII-3 (130 мг, 0,259 ммоль) і Pd/C в етанолі (5 мл) перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> при к. т. протягом 1 години. Отриману суміш фільтрували і концентрували з одержанням Сполуки 236 (86,2 мг, вихід 66 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,48-7,45 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 378,1.

#### Приклад 13-D

#### Синтез Сполуки 238 (схема XXXIX)





Сполука 238

[0951] До суміші, що перемішується, Сполуки XXXIX-1 (400 мг, 2,4 ммоль), XXXIX-2 (500 мг, 2,18 ммоль) і  $K_3PO_4$  (2 М, 1,1 мл, 2,2 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали  $Pd(dppf)Cl_2$  (160 мг, 0,218 ммоль) у захисній атмосфері  $N_2$ . Отриману реакційну суміш знову дегазували азотом і перемішували при температурі 90 °С протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли за допомогою  $H_2O$  (20 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА=2/1) з одержанням Сполуки XXXIX-3 (400 мг, вихід 67 %).

[0952] Суміш Сполуки XXXIX-3 (400 мг, 1,48 ммоль) у водн. HBr (40 %, 10 мл) і HOAc (5 мл) перемішували при температурі 90 °С протягом 12 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш доливали до води (20 мл), нейтралізовували за допомогою  $Na_2CO_3$  і потім піддавали екстракції за допомогою ДХМ/*i*-PrOH (30 мл×3, об./об.=9/1). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної Сполуки XXXIX-4 (220 мг, вихід 58 %) у вигляді масла світло-жовтого кольору. МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  257,9.

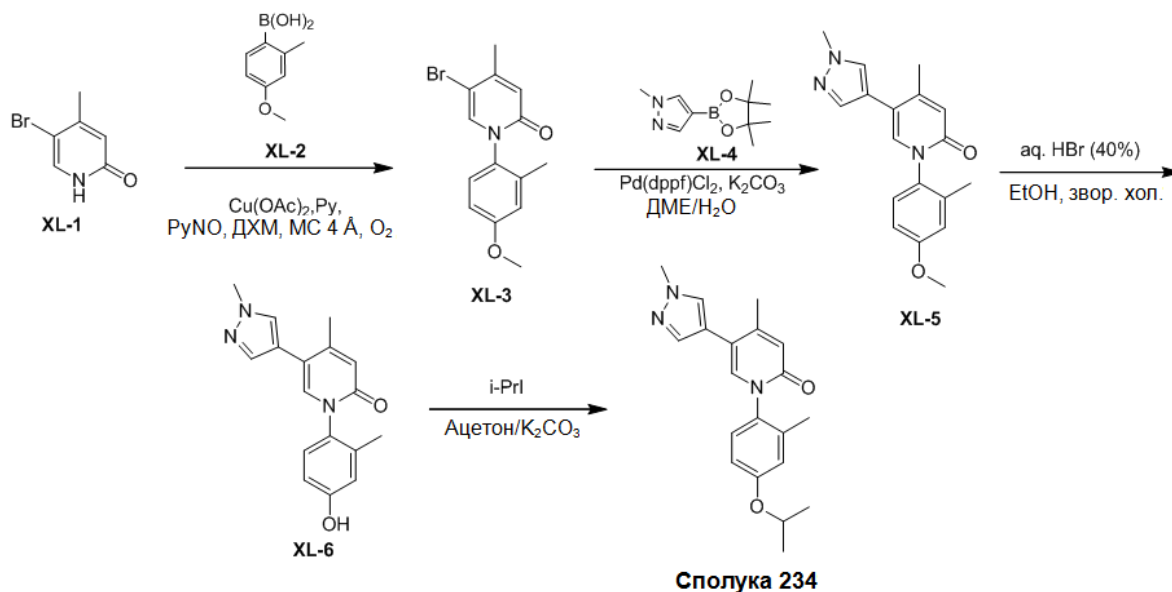
[0953] Сполуку 238 одержували згідно із загальною методикою, описаною в Спосібі 1 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (80 мг, вихід 24 %).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,46-7,40 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  418,0.

[0954] Сполуку 237 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 238, з використанням (1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)боронової кислоти замість Сполуки XXXIX-1 і 5-бром-2-метокси-4-метилпіридину замість Сполуки XXXIX-2.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,45-7,41 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[M+H]^+$  378,2.

[0955] Сполуку 239 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 238, з використанням (4-етокси-2-метилфеніл)боронової кислоти замість Сполуки XXXIX-5 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,02 (q,  $J = 6,8$  Гц, 2 H), 3,97 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,40 (t,  $J = 6,8$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  392,1.

Приклад 13-Е

Синтез Сполуки 234 (схема XL)



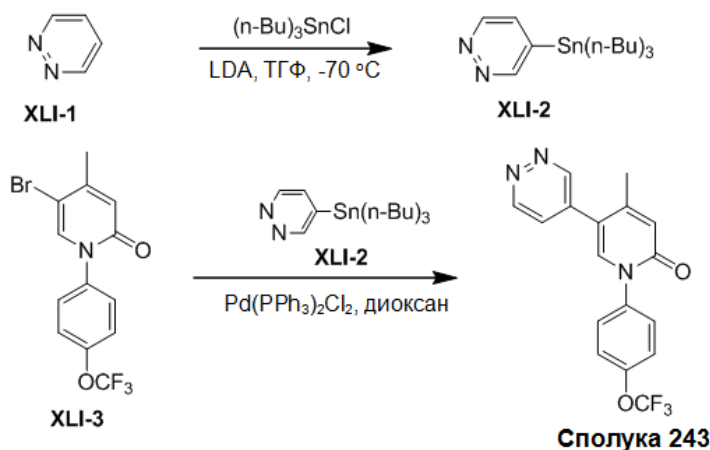
[0956] XL-6 одержували відповідно описаній у даному розділі схемі синтезу.

- 5 [0957] До розчину Сполуки XL-6 (100 мг, 0,34 ммоль) в ацетоні (10 мл) додавали сполуку 2-йодпропан (83,7 мг, 0,51 ммоль) і  $K_2CO_3$  (84 мг, 0,68 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш доливали до льодяної води, піддавали екстракції за допомогою ЕА (50мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки
- 10 234 (50 мг, вихід 44 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z  $[M+H]^+$  337,9.

- 15 [0958] Сполуку 240 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 234, з використанням 5-бром-4-(трифторметил)піридин-2(1H)-ону замість Сполуки XL-1 і (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти замість Сполуки XL-2.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,46 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z  $[M+H]^+$  403,9.

Приклад 14-А

- 20 Синтез Сполуки 243 (схема XLI)



- 25 [0959] До розчину Сполуки XLI-1 (0,8 г, 10 ммоль) і  $(n-Bu)_3SnCl$  (3,7 г, 11 ммоль) у ТГФ (10 мл) по краплях додавали розчин LDA (1 М у ТГФ, 10 мл, 10 ммоль) при -70 °С в атмосфері  $N_2$ . Отриману реакційну суміш перемішували при температурі -70 °С протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим водн.  $NH_4Cl$  (50 мл) і піддавали екстракції за допомогою ЕА (50 мл×3), органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок

очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=1/1) з одержанням Сполуки ХЛІ-2 (1 г, вихід 27 %).

[0960] До суміші Сполуки ХЛІ-3 (0,2 г, 0,58 ммоль) і Сполуки ХЛІ-2 (0,43 г, 1,2 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,04 г, 0,058 ммоль) в атмосфері  $\text{N}_2$  при к. т. Отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриману суміш розбавляли водою (20 мл) і піддавали екстракції за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (при елюванні за допомогою ЕА) з одержанням Сполуки 243 (0,16 г, вихід 80 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,25-9,20 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,23 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,0.

[0961] Сполука 241: До суміші, що перемішується, ХЛІ-3 (300 мг, 0,86 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (160 мг, 1,04 ммоль) і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0,86 мл, 1,72 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (100 мг, 0,086 ммоль) у захисній атмосфері  $\text{N}_2$ . Отриману реакційну суміш перемішували при температурі 110 °С протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (30 мл×3), Отриманий органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки 241 (122 мг, вихід 41 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,14 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347,1.

[0962] Сполуку 242 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 241, з використанням піридин-4-ілборонової кислоти замість піридин-3-ілборонової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,60 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 2,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347,1.

[0963] Сполуку 247 одержували згідно зі Способом 4: До розчину Сполуки ХЛІ-3 (900 мг, 2,59 ммоль) у діоксані/ $\text{H}_2\text{O}$  (12 мл, об./об.=5/1) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (720 мг, 5,18 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (600 мг, 2,85 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (180 мг, 0,26 ммоль). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали при температурі 100 °С під дією мікрохвильового випромінювання протягом 40 хв. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою  $\text{EtOAc}$  (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА= 10:1→1:1) з одержанням Сполуки 247 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (175 мг, вихід 20 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,23(s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

[0964] Сполуку 254 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки ХЛ-5, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бензо[d]оксазолу замість Сполуки ХЛ-4 і з використанням 5-ХЛІ-3 замість Сполуки ХЛ-3 у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,15 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387,0.

[0965] Сполуку 255 одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 254, з використанням (1- метил-1H-індол-5-іл)боронової кислоти і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  замість  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,65-7,63 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 5H), 7,35 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 1,6, 8,4 Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,20 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

[0966] Сполуку 259 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 255, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бензо[c][1,2,5]оксадіазолу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,90 (dd, J = 1,2, 9,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

[0967] Сполуку 251 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 255, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бензо[d]тіазолу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

[0968] Сполуку 244 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки ХЛ-3, шляхом взаємодії 5-(1H-імідазол-1-іл)-4-метилпіридин-2(1H)-ону з (4-(трифторметокси)феніл)бороновою кислотою.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,60 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,01 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336,1.



[0969] Сполуку 245 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XL-5, шляхом взаємодії Сполуки XLI-3 з 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-індазолом.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  400,1.

[0970] Сполуку 246 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XL-5, шляхом взаємодії Сполуки XLI-3 з 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-2H-індазолом.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,29 (s, 3H). 2,22 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  400,1.

[0971] Сполуку 249 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XL-5, шляхом взаємодії Сполуки XLI-3 з 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-індазолом.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  400,0.

[0972] Сполуку 250 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XL-5, шляхом взаємодії Сполуки XLI-3 з 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-2H-індазолом.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  400,0.

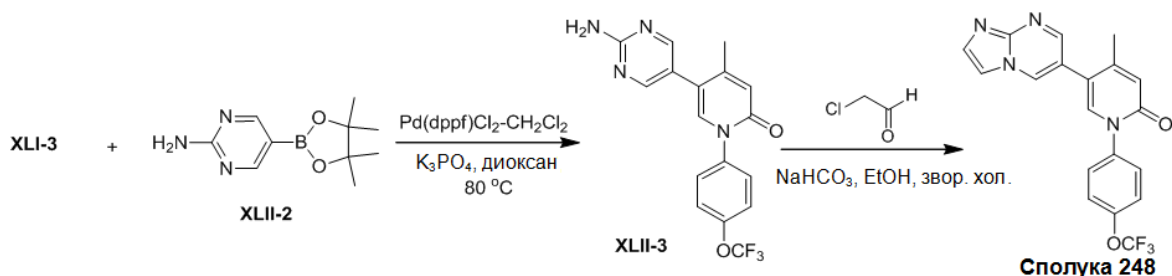
[0973] Сполуку 258 одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XL-5, з використанням 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-індолу замість Сполуки XL-4 і з використанням Сполуки XLI-3 замість Сполуки XL-3.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,66-7,62 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  398,9.

[0974] Сполуку 260 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XL-5, з використанням 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бензо[d]тіазолу замість Сполуки XL-4 і з використанням Сполуки XLI-3 замість Сполуки XL-3.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,05 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,19 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  403,0.

[0975] Сполуку 432 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання сполуки 243, з використанням Pd-118 і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  замість  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  і  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,25 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,22 (s, 3H). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  297,9.

Приклад 14-В

Синтез Сполуки 248 (схема XLII)



[0976] У колбу вносили Сполуку XLI-3 (0,8 г, 2,30 ммоль, 1 екв.), Сполуку XLII-2 (1,02 г, 4,60 ммоль, 2 екв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,094 г, 0,11 ммоль, 0,05 екв.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,22 г, 4,60 ммоль, 2 екв.) і 50 мл діоксана, тричі проводили продувку азотом. Отриману суміш нагрівали при температурі 80 °С протягом 8 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції етилацетатом (80 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили перекристалізацію з ЕА з одержанням Сполуки XLII-3 у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (0,4 г, вихід 48 %). MS (IEP) m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,9.

[0977] У колбу вносили Сполуку XLII-3 (300 мг, 0,83 ммоль, 1 екв.),  $\text{NaHCO}_3$  (139 мг, 1,66 ммоль, 2 екв.), водн. 2-хлорацетальдегід (40 %, 1,6 г, 8,3 ммоль, 10 екв.) і 20 мл EtOH.

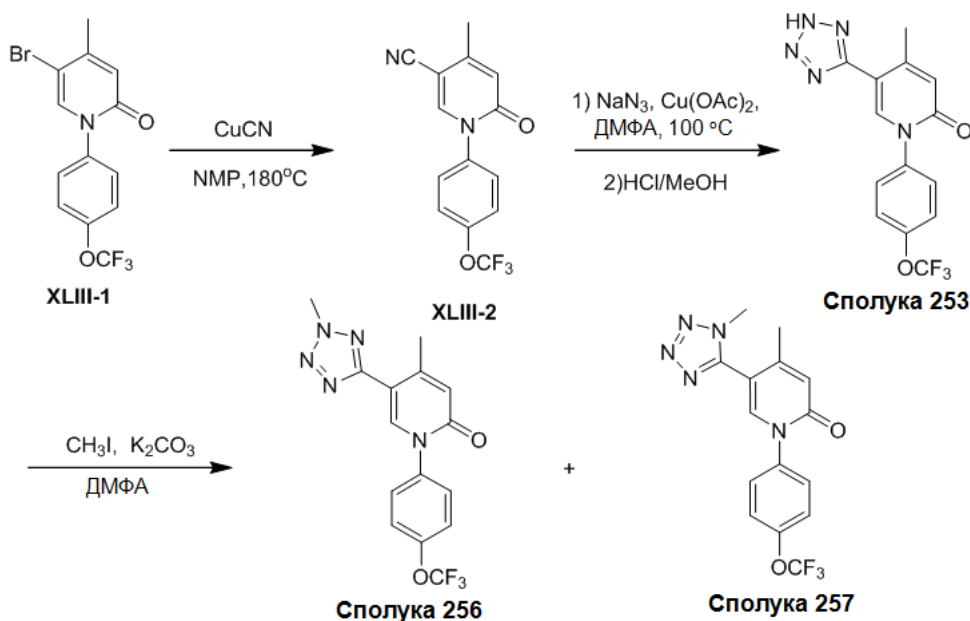
Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману реакційну суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції етилацетатом (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Проводили очищення за допомогою

преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=2/1) з одержанням Сполуки 248 у вигляді твердої речовини коричневого кольору (145,5 мг, вихід 45 %). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  386,9.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,05 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,64 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,54 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

[0978] Сполуку 252 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 248, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну замість Сполуки XLII-2. МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  386,9.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 6H), 7,33 (d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

Приклад 14-С

Синтез Сполуки 253, 256 і 257 (схема XLIII)



[0979] До розчину Сполуки XLIII-1 (600 мг, 1,7 ммоль) в 5 мл NMP додавали CuCN (462 мг, 5,1 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 180 °С протягом 3 год. Отриману суміш розбавляли за допомогою  $H_2O$ , піддавали екстракції за допомогою EtOAc (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=5/1) з одержанням Сполуки XLIII-2 (400 мг, вихід 80 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0980] До розчину Сполуки XLIII-2 (300 мг, 1 ммоль) в 3 мл ДМФА додавали  $NaN_3$  (130 мг, 2 ммоль) і  $Cu(OAc)_2$  (360 мг, 2 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 100 °С під дією мікрохвильового випромінювання протягом 20 хвилин. Далі суміш фільтрували при 70 °С, фільтрат охолоджували до к. т., суміш фільтрували знову. Тверду речовину, що залишилася, розчиняли в HCl/MeOH (4 М), перемішували при к. т. протягом 1 год. Суміш концентрували з одержанням Сполуки 253 (50 мг, вихід 14,5 %) у вигляді твердої речовини чорного кольору.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 2,36 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  338,0.

[0981] До розчину Сполуки 253 (200 мг, 0,59 ммоль) в 2 мл ДМФА додавали  $CH_3I$  (100 мг, 0,7 ммоль) і  $K_2CO_3$  (170 мг, 1,2 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 3 год. Отриману суміш розбавляли за допомогою  $H_2O$ , піддавали екстракції за допомогою EtOAc (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували під вакуумом, отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1/1) з одержанням Сполуки 256 (130 мг, вихід 62 %) і Сполуки 257 (40 мг, вихід 19 %).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,60 (s, 1H),

4,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 351,9. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,48-7,44 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 351,9.

[0982] Сполуки 261-264 одержували згідно із загальною методикою, описаною в даному документі.

5 [0983] Сполука 261: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 9,04 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,42-7,28 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 2,07 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 402,8.

[0984] Сполука 262: МС (ІЕР)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 352,8. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,87 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

10 [0985] Сполука 263: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9,42 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 1,98 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 402,9.

[0986] Сполука 264: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 353,1.

Приклад 15

5-бромпіридонові аналоги

15 [0987] Сполуки 265-273 одержували згідно зі Способом 1, наведеному в прикладі 12-В, з використанням бромпіридин-2(1H)-ону, що реагує з відповідними бороновими кислотами.

[0988] Сполука 265: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,97 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,48 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 268,1.

20 [0989] Сполука 266: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 6,88 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 280,0.

[0990] Сполука 267: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,45 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Гц, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 310,0.

25 [0991] Сполука 268: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,07 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 319,9.

[0992] Сполука 269: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,98 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 6,48 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 285,8.

30 [0993] Сполука 270: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,53-7,50 (m, 2H), 6,50 (d, J = 10 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 335,9.

[0994] Сполука 271: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10,17 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,49 (d, J = 10 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+Na)<sup>+</sup> 328,9.

35 [0995] Сполука 272: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,98 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,47 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 267,8.

40 [0996] Сполука 273: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,83 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,07 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 307,9.

Приклад 16

5-Заміщені аналоги піридону

45 [0997] Сполуки 274-278, 280 і 281 одержували згідно зі Способом 1, що наведено в прикладі 12-В, шляхом взаємодії 5-трифторметилпіридин-2(1H)-ону з відповідними бороновими кислотами.

[0998] Сполука 274: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,73 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,74 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 257,9.

[0999] Сполука 275: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,73 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 324,1.

50 [1000] Сполука 276: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,74 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,72 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 270,1.

55 [1001] Сполука 277: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10,18 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,66 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 296,9.

[1002] Сполука 278: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,13 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,61 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,04 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,31 (t, J=6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 298,1.

60 [1003] Сполука 280: <sup>1</sup>Н ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,67 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 258,1.

[1004] Сполука 281:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,61-7,53 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 3H), 6,76 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  273,9.

[1005] Сполуку 279 одержували згідно зі Способом 2, що наведено в прикладі 12-b шляхом взаємодії 5-трифторметилпіридин-2(1H)-ону з 5-бромпіридином.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,31 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  242,0.

[1006] Сполуку 282 одержували згідно зі Способом 1, що предствалено в прикладі 12-B, шляхом взаємодії 5-метилпіридин-2(1H)-ону с (3,4,5-трифторфеніл)бороновою кислотою.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,59 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  239,9.

[1007] Сполуку 283 одержували згідно зі Способом 2 шляхом взаємодії 5-метилпіридин-2(1H)-ону з 1-фтор-2-йодбензолом.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 300 МГц)  $\delta$  7,42-7,31 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  204,1.

[1008] Сполуку 285 одержували згідно із загальними способами, описаними в даному документі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,47 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  214,2.

[1009] Сполука 287: До суміші 5-бром-1-фенілпіридин-2(1H)-ону (0,25 г, 1 ммоль) і етинілтриметилсилану (5 мл) у ДМФА (10 мл) і ТЕА (2 мл) додавали  $\text{CuI}$  (0,02 г, 0,1 ммоль) і  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,07 г, 0,1 ммоль). Отриману суміш продували азотом протягом 5 хвилин і перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  при 100 °С протягом ночі. Отриману реакційну суміш обробляли з одержанням проміжного продукту (0,16 г, вихід 60 %), який змішували з ТВАФ (0,16 г, 0,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) і перемішували при к. т. протягом 3 годин. Органічний шар концентрували, і отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (ПЕ/ЕА = 10/1) з одержанням Сполуки 287 (0,08 г, вихід 68 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,6 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,35 (m, 6H), 6,63 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,03 (s, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  196,1.

#### Приклад 17

#### 5-Фенілпіридонові аналоги

[1010] Сполуки 288-331 одержували згідно з методиками, аналогічними описаними в даному документі в Способах А-С і Способах 1-4.

[1011] Сполука 288:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,91-7,87 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Гц, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  324,1.

[1012] Сполука 289:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 6,62 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  333,9.

[1013] Сполука 290:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,02-7,94 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 2H), 6,62 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  284,0.

[1014] Сполука 291:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69 (dd, J = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 6H), 7,08 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,78 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  300,1.

[1015] Сполука 294:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,72-7,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 6H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,74 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  266,0.

[1016] Сполука 295:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,73-7,70 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  277,9.

[1017] Сполука 296:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,73-7,70 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 6H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  266,1.

[1018] Сполука 297:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,76-7,65 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  315,2.

[1019] Сполука 298:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,76-7,73 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 5H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,06 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  305,9.

[1020] Сполука 308:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69-7,66 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  296,0.

[1021] Сполука 309:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,68-7,65 (m, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 5H), 6,75 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  308,0.

- [1022] Сполука 310:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,72-7,69 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 3H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  311,9.
- 5 [1023] Сполука 314:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,68 (dd, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,41-7,29 (m, 6H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  315,9.
- [1024] Сполука 315:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,68-7,65 (m, 1H), 7,56 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,42-7,28 (m, 6H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,76 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  312,0.
- 10 [1025] Сполука 316:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,67-7,64 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 5H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,76 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  340,1.
- [1026] Сполука 317:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,09 (m, 1 H), 7,96 (dd, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,43-7,33 (m, 4H), 6,59 (d, J = 9,6 Гц, 1 H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  299,9.
- 15 [1027] Сполука 318:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,73-7,66 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 6,78 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  349,9.
- [1028] Сполука 319:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,68-7,65 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  311,9.
- 20 [1029] Сполука 320:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,32 (m, 7H), 6,60 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  299,9
- [1030] Сполука 321:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,42 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,75 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  340,1
- 25 [1031] Сполука 322:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,73-7,69 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,46-7,29 (m, 8H), 6,79 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  316,0.
- [1032] Сполука 292:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,36-8,31 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,2 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  310,8.
- 30 [1033] Сполука 299:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,77 (ушир. s, 2H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,51-7,32 (m, 8H), 6,77-6,72 (m, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  249,2.
- [1034] Сполука 302:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,78-7,75 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 8H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  282,2.
- 35 [1035] Сполука 300:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,27 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 6H), 6,79 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  250,0.
- [1036] Сполука 301:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 7H), 7,38-7,27 (m, 3H), 6,78 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  265,9.
- [1037] Сполука 311:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,26 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 2,8, 9,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  279,9.
- 40 [1038] Сполука 323:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,82 (ушир. s, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 4H), 6,79 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  283,1.
- [1039] Сполука 312:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,71-7,68 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 4H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,76 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  296,0.
- 45 [1040] Сполука 324:  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70-7,67 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,37-7,28 (m, 5H), 6,79 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  300,1.
- [1041] Сполука 303:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,90-7,86 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 6H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H). МС (IEP) m/z z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  312,0.
- 50 [1042] Сполука 304:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,95-7,76 (m, 6H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,60 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  345,9.
- [1043] Сполука 305:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,89-7,82 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 4H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  308,0.
- 55 [1044] Сполука 306:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,91-7,87 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  296,1.
- [1045] Сполука 307:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,88-7,82 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,56 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,0 Гц, 6H). МС (IEP) m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  336,1.

- [1046] Сполука 313:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,69-7,66 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  281,9.
- [1047] Сполука 293:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,90-7,87 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,65-6,54 (m, 4H), 5,40 (ушир. s, 2H). МС (ІЕР) m/z [M+H] $^+$  280,9.
- 5 [1048] Сполука 325:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 4H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 4H), 6,64 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  344,9.
- [1049] Сполука 326:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,37 (d, J = 9,6 Гц, 1H).
- 10 МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  345,2.
- [1050] Сполука 327:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,15 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 6,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  360,9.
- [1051] Сполука 328:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,09 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,62 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  356,9.
- 15 [1052] Сполука 329:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87-7,65 (m, 7H), 7,40 (s, 2H), 6,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  394,9.
- [1053] Сполука 330:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,08 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,39-7,36 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  384,8.
- 20 [1054] Сполука 331:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 4H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,63 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  356,9.
- 25 Приклад 18  
2(1H)-тіонові аналоги
- [1055] Сполуки 332-339 і 341-343 одержували згідно із загальною методикою: До розчину пірфенідонового аналогу (1 екв.) у толуолі додавали реагент Лавесона (0,6 екв.). Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Після охолодження до к. т. отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (при елююванні за допомогою петролейного ефіру/ $\text{EtOAc}$ ) з одержанням кінцевих тіонових аналогів.
- 30 [1056] Сполука 332:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  231,9.
- 35 [1057] Сполука 333:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 5H), 7,15 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  285,9.
- [1058] Сполука 334:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,67 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,0 Гц, 6H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  259,9.
- 40 [1059] Сполука 335:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,68 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 2,1, 9,0 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  236,2.
- [1060] Сполука 336:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,67 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37-7,10 (m, 5H), 2,17 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  219,9.
- 45 [1061] Сполука 337:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,75-7,57 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  270,0.
- [1062] Сполука 338:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,67 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21-7,08 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  219,9.
- [1063] Сполука 339:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,67 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  231,9.
- 50 [1064] Сполука 341:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 7,37 (dd, J = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  236,1.
- [1065] Сполука 342:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,84 (dd, J = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 4,04 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  260,1.
- 55 [1066] Сполука 343:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H) $^+$  258,9.
- 60



## Приклад 19

## 5-Гетероцикламіщені аналоги

[1067] Сполуки 344-346 одержували згідно з методикою, аналогічною наведеній на схемі XXVIII, Спосіб 1.

5 [1068] Сполука 344:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,11-9,09 (m, 3H), 8,26 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,64 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  267,8.

[1069] Сполука 345:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,13 (m, 3H), 8,31 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,68 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  267,7.

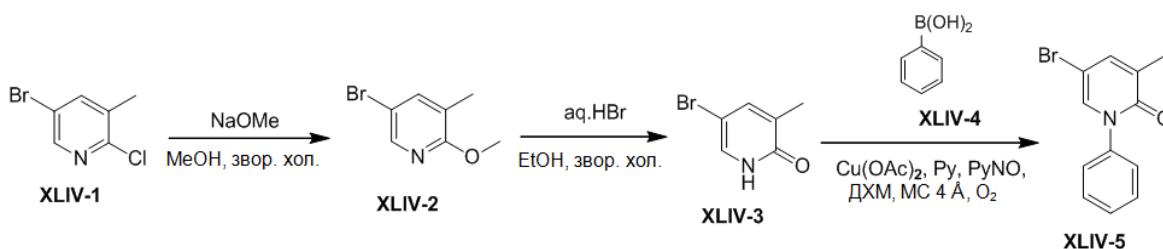
10 [1070] Сполука 346:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,86 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  289,9.

15 [1071] Сполуку 347 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 243:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,34 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 9,20 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  334,9.

20 [1072] Сполуку 348 одержували згідно з методикою, аналогічно до наведеній на схемі XXVIII, Спосіб 1, за винятком того, що проміжну сполуку першої стадії одержували шляхом взаємодії імідазолу з 5-бром-2-метоксипіридином у ДМСО в присутності L-проліну, CuI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і молекулярного сита  $4\text{\AA}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 4H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  321,9.

## Приклад 20

## 3-Метилзаміщені аналоги (схема XLIV)



25

[1073] До розчину Сполуки NaOMe (5,29 г, 98 ммоль) в MeOH (500 мл) порціями додавали Сполуку XLIV-1 (10 г, 49 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриманий розчин охолоджували, повільно гасили водою, піддавали екстракції за допомогою ПЕ (100 мл  $\times$  3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували з одержанням Сполуки XLIV-2 (8,0 г, вихід 81 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

30

[1074] Сполуку XLIV-5 одержували згідно з методикою, аналогічно методиці згідно зі Способом 1 одержання Сполуки XXVIII-5.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,51-7,35 (m, 7H), 2,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  265,8.

35

[1075] Сполуки 349, 351 і 353 одержували шляхом взаємодії Сполуки XLIV-5 з відповідної боронової кислоти або складним ефіром згідно з методикою, аналогічно описаній в Способі А.

[1076] Сполука 349:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,68-7,52 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  200,0.

40

[1077] Сполука 351:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  7,80 (m, 2H), 7,78-7,62 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 5H), 7,23-7,17 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  280,1.

[1078] Сполука 353:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,49-7,39 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  265,9.

45

[1079] Сполука 350: До суміші 5-бром-3-метил-1-(4-(трифторметокси) феніл)піридин-2(1H)-ону (300 мг, 0,86 ммоль, 1 екв.) в 12 мл суміші толуол/ЕтОН/ $\text{H}_2\text{O}$  (об./об./об.=4/1/1) додавали (4-фторфеніл)боронової кислоти (242 мг, 1,73 ммоль, 2 екв.) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (357 мг, 2,59 ммоль, 3 екв.). Отриману суміш тричі дегазували за допомогою  $\text{N}_2$ , і потім додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (100 мг, 0,08 ммоль, 0,1 екв.). Реакційний посуд герметизували і нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 100  $^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Після охолодження до к. т. отриману суміш розбавляли за допомогою ЕА (100 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=3/2) з одержанням Сполуки 350 (210 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,55 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 5H), 7,11 (t,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 2,27 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  364,0.

50

[1080] Сполуку 352 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 350, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу замість (4-фторфеніл)боронової кислоти. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,58 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 350,1.

#### Приклад 21

Пирфенідонові аналоги з гетероциклічним ядром

[1081] Сполуку 354 одержували згідно з аналогічною методикою, описаною в Спосібі 1 шляхом взаємодії ізохінолін-3(2H)-ону з фенілбороновою кислотою. <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,75 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 6H), 7,35-7,28 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,59 (s, 1H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 222,0.

[1082] Сполуки 355 і 356 одержували згідно з методикою, аналогічно описаній на схемі XXVII і в Спосібі А, з використанням 5-бромпіримідин-2(1H)-ону замість Сполуки XXVII-1 і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> замість Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.

[1083] Сполука 355: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,83 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,44 (m, 6H), 3,96 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 253,0.

[1084] Сполука 356: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,95 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,57-7,40 (m, 7H), 7,17 (t, J = 8,4 Гц, 2H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 267,0.

[1085] Сполуку 357 одержували згідно з аналогічною методикою, описаною на схемі XXVIII і в Спосібі А, з використанням 5-бром-2-метоксипіримідину замість XXVIII-1 і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> замість Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9,11 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,79-7,74 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (t, J = 8,4 Гц, 2H).

[1086] Сполуку 358 одержували згідно із загальною методикою, описаною в Спосібі 1, шляхом взаємодії 5-метилпіримідин-2(1H)-ону з фенілбороновою кислотою. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,60 (ушир. s, 1H), 7,52-7,40 (m, 6H), 2,16 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 187,1.

[1087] Сполуки 359 і 360 одержували згідно із загальною методикою, описаною в Спосібі 1, шляхом взаємодії 6-метилпіридазин-3(2H)-ону з відповідною бороновою кислотою.

[1088] Сполука 359: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,58 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 187,1.

[1089] Сполука 360: <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,47-7,40 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 271,1.

[1090] Сполуку 361 одержували згідно із загальною методикою, описаною в Спосібі А шляхом взаємодії 6-хлор-2-фенілпіридазин-3(2H)-ону з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолом. <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,25 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 2H), 7,51-7,50 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 252,8. Сполуки 362 і 363 одержували аналогічним чином з використанням 6-хлор-2-(4-(трифторметокси)феніл)піридазин-3(2H)-ону в якості вихідної речовини.

[1091] Сполука 362: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,82-7,71 (m, 5H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,18-7,14 (m, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 351,0.

[1092] Сполука 363: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,08 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 337,1.

[1093] Сполуку 364 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 355, з використанням (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,40-7,35 (m, 2H), 3,97 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z (M+H)<sup>+</sup> 337,2.

[1094] Сполука 365: До розчину 1-фенілпіримідин-2(1H)-ону (250 мг, 1,45 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) по краплях додавали розчин NaBH<sub>4</sub> (58 мг, 1,5 ммоль) в 20 мл MeOH при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Суміш концентрували з видаленням ДХМ, отриманий залишок очищували за допомогою НФХ із одержанням 1-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону і Сполуки 365 (74,8 мг, вихід 30 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,41-7,33 (m, 4H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,53 (ушир. s, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 2H). МС (ІЕР) m/z [M+H]<sup>+</sup> 174,9.

#### Приклад 22

4-Метилзаміщені аналоги

[1095] Сполука 366: До суміші, що перемішується, 5-бром-4-метил-1-фенілпіридин-2(1H)-ону (300 мг, 1,15 ммоль) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (83 мг, 0,1 ммоль) в 10 мл безводного діоксану додавали Zn(Me)<sub>2</sub> (1,2 М у толуолі, 3,8 мл, 4,56 ммоль) у захисній атмосфері N<sub>2</sub>. Отриману реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до к. т. суміш



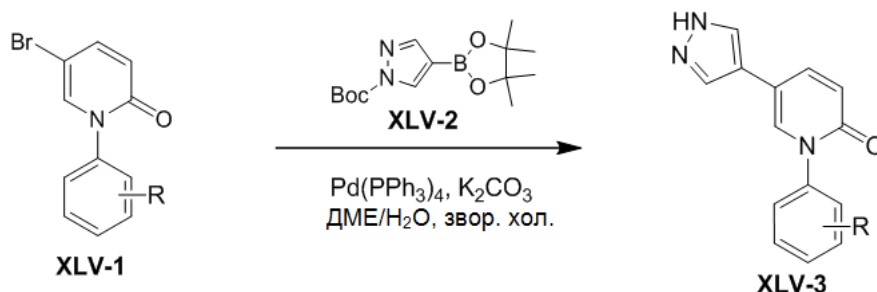
фільтрували, концентрували. Отриманий залишок розбавляли за допомогою  $H_2O$  (30 мл), піддавали екстракції за допомогою  $EtOAc$  (50 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=3/1) з одержанням Сполуки 366 (60 мг, вихід 26 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,45 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[M+H]^+$  200,1.

[1096] Сполуку 367 одержували згідно з методикою, аналогічно до методики одержання Сполуки 366, з використанням 5-бром-4-метил-1-(4-(трифторметокси) феніл)піридин-2(1H)-ону замість 5-бром-4-метил-1-фенілпіридин-2(1H)-ону.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,42-7,39 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  284,1.

[1097] Сполуку 368 одержували згідно з аналогічною методикою, описаною в Спосібі 1 шляхом взаємодії 4-метил-5-(трифторметил)піридин-2(1H)-ону з 4-(трифторметокси)фенілбороновою кислотою у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,38 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  337,9.

Приклад 23

5-Піразолзаміщені аналоги (схема XLV)



[1098] До суміші Сполуки XLV-1 (1 екв.), XLV-2 (1,3 екв.) і  $K_2CO_3$  (2 екв.) у ДМЕ/ $H_2O$  (об./об.=6/1) додавали  $Pd(PPh_3)_4$  (0,1 екв.). Отриману реакційну суміш дегазували шляхом продування азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою і піддавали екстракції за допомогою  $CH_2Cl_2$ . Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА=1/1 до ЕА) з одержанням Сполуки XLV-3. Сполуки 369-377 одержували згідно із загальною методикою, розглянутою вище.

[1099] Сполука 369:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,8 (ушир. s, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,0 Гц, 6H).

[1100] Сполука 370:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,67 (s, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

[1101] Сполука 371:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,10 (ушир. s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 6,54 (d, J = 9,2 Гц, 1H).

[1102] Сполука 372:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,11 (ушир. s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 6,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H).

[1103] Сполука 373:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,87 (ушир. s, 1H), 8,10 (ушир. s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 6H), 6,58 (d, J = 8,4 Гц, 1H).

[1104] Сполука 374:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,87 (ушир. s, 1H), 8,10 (ушир. s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 6,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H).

[1105] Сполука 375:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,86 (ушир. s, 1H), 8,10 (ушир. s, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,53 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H).

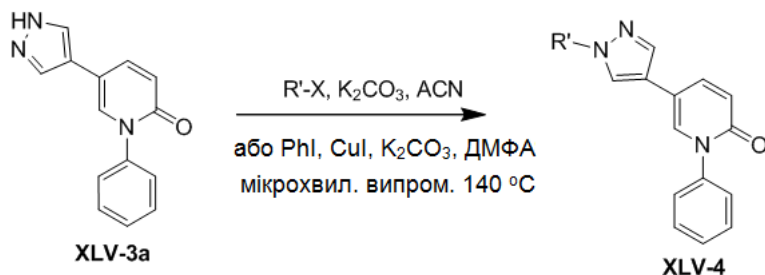
[1106] Сполука 376:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,86 (ушир. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,07 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  295,9.

[1107] Сполука 377:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,86 (ушир. s, 1H), 8,09 (ушир. s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,6 Гц, 1H).

[1108] Сполуку 627 одержували з відповідного не-Вос-захищеного складного ефіру боронової кислоти згідно із загальною методикою, описаною в Спосібі А:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400

МГц)  $\delta$  7,45-7,39 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 300,1.

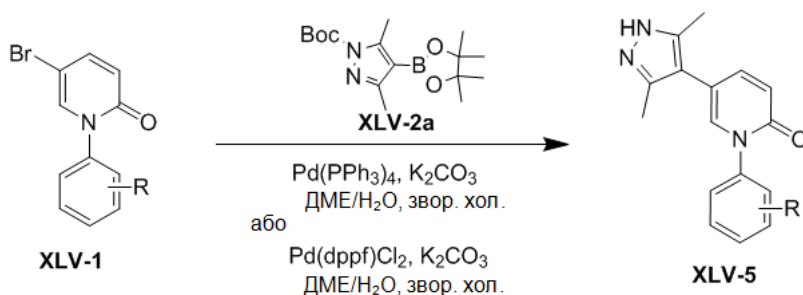
[1109] Сполука 628: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,83 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 324,1.



[1110] Сполука 385: До розчину Сполуки XLV-3a (0,2 г, 0,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл) додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 г, 3,6 ммоль), бензилхлорид (0,37 г, 2,9 ммоль). Отриману суміш продували азотом і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (20 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=1:2) з одержанням Сполуки 385 (112,8 мг, вихід 46 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 5H), 7,33-7,21 (m, 5H), 6,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 328,2.

[1111] Сполуку 388 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 385, з використанням ізопропіліюдиду замість бензилхлориду. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$  7,58-7,50 (m, 5H), 7,47-7,40 (m, 4H), 6,72 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,8 Гц, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 280,0.

[1112] Сполука 389: До суміші, що перемішується, Сполуки XLV-3a (0,2 г, 0,8 ммоль), йодбензолу (2 г, 9,8 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,89 г, 6,4 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали CuI (0,12 г, 0,8 ммоль). Отриману суміш тричі продували азотом і потім нагрівали при температурі 140 °С під дією мікрохвильового випромінювання протягом 2 год. Отриману суміш розбавляли за допомогою H<sub>2</sub>O, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (20 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА = 1:2) з одержанням Сполуки 389 (50,3 мг, вихід 25 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 8H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 314,2.



[1113] Сполуки 378, 379, 381, 387 і 390 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XLV-3, з використанням Сполуки XLV-2a замість Сполуки XLV-2.

[1114] Сполука 378: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  12,30 (ушир. s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,54 (d, J = 9,2, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 295,9.

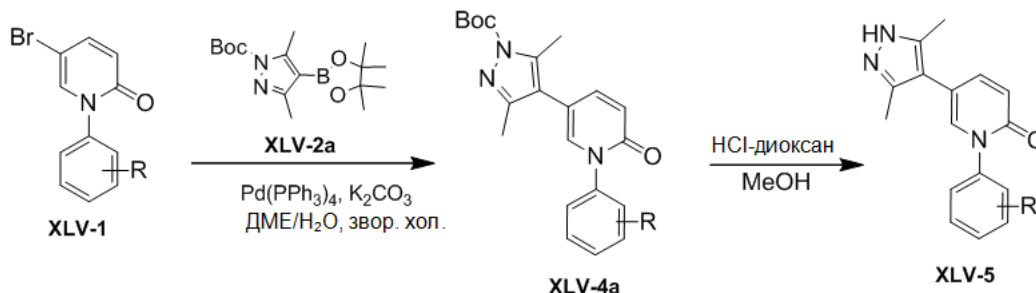
[1115] Сполука 379: <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  12,30 (ушир. s, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,72 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 6H).

[1116] Сполука 381:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,50-7,43 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,23-7,10 (m, 4H), 6,73 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 2,27 (s, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  283,1.

[1117] Сполука 387:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,53 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,54 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 4,05 (q,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  323,4.

[1118] Сполука 390:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,79-8,78 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 2,28 (s, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  267,1.

[1119] Сполуку 380 одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XLV-3, з використанням Сполуки XLV-2а замість Сполуки XLV-2 і з використанням  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  замість  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,25 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 6H), 6,51 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 2,16 (s, 6H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  299,8.



[1120] Додаткова методика зняття Вос-захисту: До розчину Сполуки XLV-4а (1 екв.) в MeOH (0,1-0,2 ммоль/мл) додавали розчин HCl (газ) у діоксані (4 М, об'єм у два рази перевищував об'єм MeOH). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Після завершення реакції суміш концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням Сполуки XLV-5. Одержання Сполук 382-384 і 386 проводили згідно з вищевказаною методикою зняття захисту.

[1121] Сполука 382:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,28 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J = 9,6$ , 2,8 Гц, 1H), 7,42 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J = 6,8$ , 2,0 Гц, 1H), 7,02 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 5,52 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

[1122] Сполука 383:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,27 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J = 6,8$ , 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 5H), 6,55 (dd,  $J = 8,8$ , 1,2 Гц, 1H), 2,16 (s, 6H).

[1123] Сполука 384:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,55-7,52 (m, 2H), 6,56 (dd,  $J = 8,8$ , 0,8 Гц, 1H), 2,16 (s, 6H).

[1124] Сполука 386:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  12,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (dd,  $J = 9,6$ , 2,8 Гц, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,50 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

[1125] Сполуку 391 одержували шляхом згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки 238 (схема XXXIX), з використанням 4-бром-1,5-диметил-1H-піразолу замість Сполуки XXXIX-2.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,49-7,42 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,71 (d,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  349,9.

[1126] Сполуки 420-422 одержували згідно зі схемою XLV з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бензо[d]тіазолу або 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бензо[d]оксазолу в якості Сполуки XLV-2 і 5-бром-1-(4-етокси-2-метилфеніл)-4-метилпіридин-2(1H)-ону або 5-бром-1-(4-хлорфеніл)-4-метилпіридин-2(1H)-ону в якості Сполуки XLV-1.

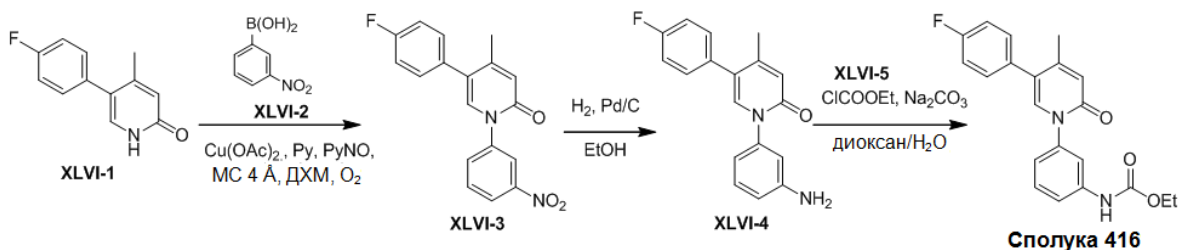
[1127] Сполука 420:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,03 (q,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,41 (t,  $J = 6,8$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  361,1.

[1128] Сполука 421:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9,07 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,18 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  352,9.

[1129] Сполука 422:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,14 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  337,2.

Приклад 24

5-Феніл, 4-алкілзаміщені аналоги (схема XLVI)



[1130] Сполуку XLVI-3 одержували згідно із загальною методикою синтезу, описаною в Спосібі 1. МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  325,1.

[1131] Суміш Сполуки XLVI-3 (2,3 г, 7,08 ммоль) і Pd/C (~0,2 г) в етанолі (30 мл) перемішували в атмосфері  $H_2$  при к. т. протягом ночі. Отриману суміш фільтрували, і фільтрат концентрували з одержанням Сполуки XLVI-4 (1,6 г, вихід 77 %). МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  294,9.

[1132] До розчину Сполуки XLVI-4 (400 мг, 1,36 ммоль) у діоксані/ $H_2O$  (11 мл, об./об.=10:1) при перемішуванні додавали  $Na_2CO_3$  (288 мг, 2,72 ммоль) при 0 °С. далі по краплях додавали етилхлорформіат (XLVI-5) (443 мг, 4,08 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 5 годин. Отриману реакційну суміш упарювали досуха. Отриманий залишок розбавляли водою (20 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (30 мл×3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1/1) з одержанням Сполуки 416 (389 мг, вихід 78 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 5H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[M+H]^+$  366,9.

[1133] Сполука 417: До розчину Сполуки XLVI-4 (500 мг, 1,7 ммоль) в Py (2 мл) додавали хлорангідрид диметилкарбамінової кислоти (365 мг, 3,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Отриману реакційну суміш розподіляли між ЕА (100 мл) і  $H_2O$  (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали за допомогою водн. HCl (2 н.) і сольового розчину, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1/3) з одержанням Сполуки 417 (160 мг, вихід 26 %).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,09 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[M+H]^+$  365,9.

[1134] Сполука 419: До розчину Сполуки XLVI-4 (500 мг, 1,7 ммоль) в Py (2 мл) додавали хлорангідрид метилкарбамінової кислоти (317 мг, 3,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Отриману реакційну суміш розподіляли між ЕА (100 мл) і  $H_2O$  (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали за допомогою водн. HCl (2 н.) і сольового розчину, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1/3) з одержанням Сполуки 419 (209 мг, вихід 35 %).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,11-6,07 (m, 1H), 2,64 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,11 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[M+H]^+$  351,9.

[1135] Сполуку XLVI-4а одержували згідно з методикою, аналогічною до методики одержання Сполуки XLVI-4, з використанням (4-нітрофеніл)боронової кислоти замість Сполуки XLVI-2. МС (ІЕР)  $m/z$   $(M+H)^+$  294,9.

[1136] Сполука 418: До розчину Сполуки XLVI-4а (500 мг, 1,7 ммоль) у DXM (15 мл) додавали TMSNCO (978 мг, 8,5 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Аналіз за допомогою РХМС показав, що реакція завершилася. Отриману суміш фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищували за допомогою преп. ТШХ (ПЕ/ЕА=1/3) з одержанням Сполуки 418 (101 мг, вихід 18 %).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 2,08 (s, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[M+H]^+$  337,9.

[1137] Сполуку 560 одержували шляхом взаємодії Сполуки XLVI-4 з ізоціанатоетаном у DXM при к. т. протягом ночі.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 4H), 6,95 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,08 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H).

[1138] Сполука 561 одержували шляхом взаємодії Сполуки XLVI-4 з 2-ізоціанатопропаном у DXM при к. т. протягом ночі.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,22 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,15 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 7,02 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[1139] Інші сполуки, що представлені в таблиці 1, також були отримані. Фахівець у даній області техніки зможе виявити модифікації розкритих способів синтезу і розробити альтернативні способи синтезу на підставі даного розкриття.

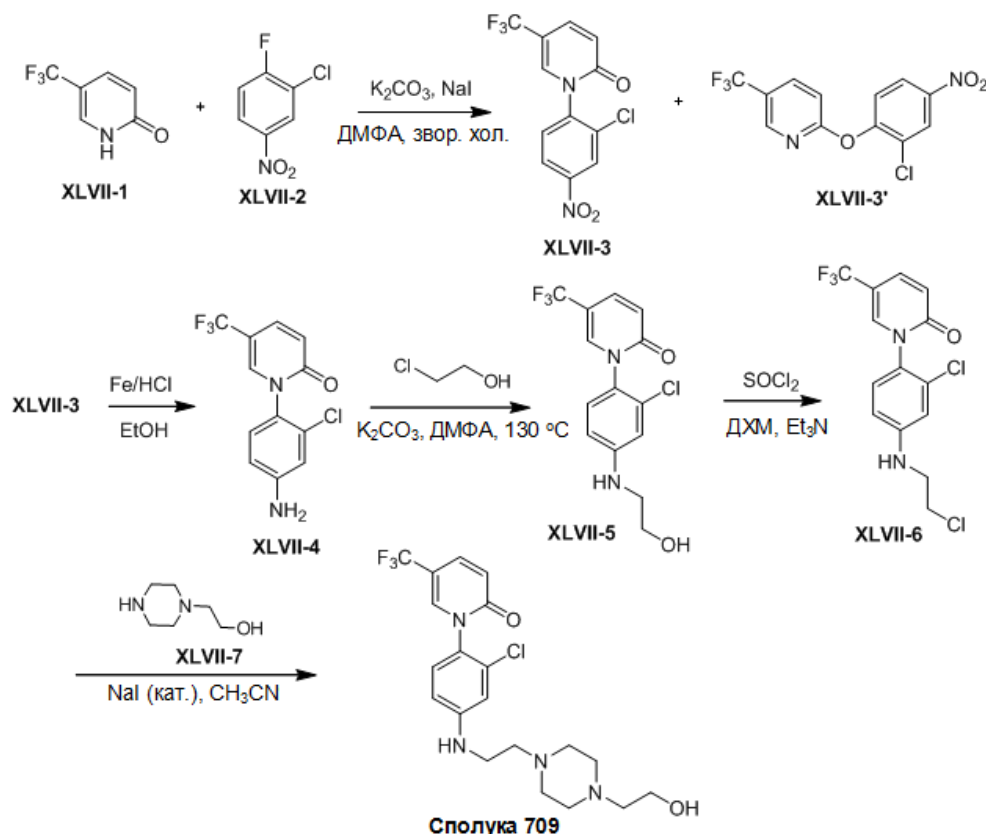
[1140] Сполука 666:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,20~8,10 (m, 4H), 7,42~7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337,0.

[1141] Сполука 667:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,04~8,00 (m, 2H), 7,51~7,49 (m, 1H), 7,20~7,15 (m, 2H), 6,90~6,85 (m, 2H), 4,14~4,09 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,48~1,44 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  311,0.

[1142] Сполука 668:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,79 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,72 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,49~4,38 (m, 2H), 3,94~3,90 (q,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 3,81~3,66 (m, 4H), 2,75~2,65 (m, 1H), 2,28~2,16 (m, 4H), 2,05~1,97 (m, 2H), 1,52~1,44 (m, 3H), 1,31~1,25 (m, 3H). МС (ІЕР)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,1. ЕН, %: 95,5 %.

Приклад 25

5-Галогеналкілзаміщені аналоги (схема XLVII)



[1143] До суміші Сполуки XLVII-1 (8,2 г, 50 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (60 мл) додавали XLVII-2 (13,1 г, 75 ммоль, 1,5 екв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11,0 г, 80 ммоль, 1,6 екв.) і  $\text{NaI}$  (1,4 г, 9,3 ммоль, 0,18 екв.). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Далі отриману суміш охолоджували до к. т., розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  і піддавали екстракції за допомогою ЕА. Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і фільтрували. ЕА упарювали з випаданням в осад твердої речовини. Отриману тверду речовину фільтрували, і залишок на фільтрі промивали ПЕ з одержанням чистої Сполуки XLVII-3 (11,2 г, 70 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Фільтрат концентрували і очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ПЕ:ЕА=10:1~1:1) з одержанням Сполуки XLVII-3' (1,7 г, 10,6 %) у вигляді масла жовтого кольору.

[1144] Отриману суміш Сполуки XLVII-3 (9,85 г, 31 ммоль, 1 екв.) і відновлюючий порошок заліза (5,2 г, 93 ммоль, 3 екв.) в 80 мл 50 % ЕтОН нагрівали зі зворотним холодильником, по краплях додавали конц.  $\text{HCl}$  (0,34 мл, 4 ммоль), потім отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Далі суміш охолоджували до к. т., фільтрували, залишок на фільтрі промивали за допомогою ЕА, фільтрат промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням Сполуки XLVII-4 (8,9 г, вихід 100 % неочищеної речовини).



[1145] Отриману суміш Сполуки XLVII-4 (6,0 г, 20,8 ммоль, 1 екв.), хлоретанолу (20 мл, 300 ммоль, 14,4 екв.) і  $K_2CO_3$  (5,75 г, 41,6 ммоль, 2 екв.) у ДМФА (50 мл) перемішували при температурі 130 °С протягом 28 год. Отриману суміш охолоджували до к. т., розбавляли за допомогою  $H_2O$  і піддавали екстракції за допомогою ЕА, після чого отриманий фільтрат концентрували, і отриманий залишок очищали з одержанням Сполуки XLVII-5 (2,5 г, 36 % ) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[1146] Отриману суміш Сполуки XLVII-5 (2,0 г, 6 ммоль, 1 екв.),  $SOCl_2$  (0,65 мл, 9 ммоль, 1,5 екв.) і  $Et_3N$  (1,3 мл, 9 ммоль, 1,5 екв.) у ДХМ (50 мл) перемішували при к. т. протягом 28 год в атмосфері  $N_2$ . Далі реакцію гасили за допомогою  $H_2O$ , піддавали екстракції за допомогою ЕА, отриманий фільтрат концентрували, і отриманий залишок очищували з одержанням Сполуки XLVII-6 (1,5 г, 71 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[1147] Отриману суміш Сполуки XLVII-6 (900 мг, 2,6 ммоль, 1 екв.), Сполуки XLVII-7 (1,2 г, 7,8 ммоль, 3 екв.) і  $NaI$  (30 мг, каталітична кількість) в  $CH_3CN$  (50 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год в атмосфері  $N_2$ . Далі видаляли розчинник, і отриману суміш очищували з одержанням Сполуки 709 (420 мг, 37 %) у вигляді колоїдної речовини жовтого кольору.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,51 (dd, J =2,6, 9,7 Гц, 1H), 7,11 (d, J =8,5 Гц, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,58 (dd, J =2,6, 8,7 Гц, 1H), 4,74 (t, J =4,5 Гц, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,16 (q, J =5,3 Гц, 2H), 2,72-2,44 (m, 12H). МС (IEP) m/z (M+H)<sup>+</sup> 445,1.

#### Приклад 26

#### Дослідження ендотеліну-1 (ЕТ-1)

Дослідження інгібіруючої дії на індуковану трансформованим фактором, росту бета (ТФР- $\beta$ ) вироблення ендотеліну-1

[1148] Фібробласти (первинні, з легенів і шкіри людини, HFL-1, 3T3 і т.д.) висівали в 96-ямокві планшети в кількості ~15000 клітин на лунку і витримували в безсироватковому середовищі протягом 0-48 годин. Після зміни середовища до клітин додавали сполуки, серійно розведені в ДМСО. Після нетривалого інкубування протягом ~30 хв додавали стимулятори (ТФР $\beta$ , сироватку, лізофосфатидну кислоту (ЛФК) і т.д.) з наступним інкубуванням протягом 16-48 годин. Далі середовища збирали і витримували замороженими в планшетах для наступного визначення ендотеліну-1 (ЕТ-1) за допомогою імуноферментного аналізу ІФА. Визначення токсичності проводили з використанням набору ATPlite kit (Perkin-Elmer). Кількісне визначення ЕТ-1 проводили з використанням набору для ІФА (R&D Systems). Кількість ЕТ-1, виробленого в аналізованих лунках, розраховували за результатами вимірювань з використанням стандарту для ІФА. Здатність сполуки інгібувати вироблення ЕТ-1 аналізували звичайним чином шляхом апроксимації кривих доза-відповідь до 4-параметричній логістичній функції з одержанням значення  $EC_{50}$ . Характеристику цитотоксичності ( $CC_{50}$ ) визначали аналогічним чином з того ж експерименту з використанням даних, отриманих за допомогою ATPlite.

#### Результати дослідження сполук

[1149] Сполуки згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу одержували згідно зі способами синтезу, описаним у даному документі, і для них одержували результати дослідження за визначенням  $EC_{50}$  проти ЕТ-1. Отримані результати дослідження представлені в таблиці 2, у якій А = менше 50 мкМ, В = більше або дорівнює 50 мкМ і менше або дорівнює 200 мкМ; і С = більше 200 мкМ.

ТАБЛИЦЯ 2

№ спол.	$EC_{50}$ проти ЕТ-1
10	С
11	С
12	С
13	С
14	С
15	С
17	С
18	С
19	В
21	С
22	С
23	В
24	С
25	С

26	А
27	С
28	В
29	В
31	А
32	С
33	А
34	А
35	А
36	А
37	В
38	С
39	А
40	С
42	С
43	А
44	С

45	C
46	A
47	A
49	A
50	C
51	C
52	C
53	C
54	C
55	C
56	C
57	C
58	A
59	A
60	A
61	A
62	C
63	A
64	B
65	C
66	B
67	C
68	C
71	C
73	A
74	B
75	B
77	B
78	C
79	A
80	B
81	B
82	C
83	C
84	C
85	C
86	B
87	A
88	B
89	C
90	C
91	C
92	B
93	A
94	C
95	A
96	C
97	C
98	B
99	A
100	A
101	C
102	C
103	C
104	C
105	C
106	C
107	C

108	C
110	C
111	C
112	C
113	C
114	C
115	C
116	C
118	C
119	A
120	A
121	C
122	C
123	A
124	C
125	C
126	A
127	C
128	A
129	B
130	C
131	C
132	C
133	B
134	A
135	B
136	B
137	C
138	C
139	C
140	B
141	C
143	C
144	C
145	B
146	C
147	C
148	C
149	B
150	B
151	A
152	B
153	A
154	C
156	C
157	A
158	C
159	C
160	B
161	A
162	A
163	A
164	A
165	B
166	A
167	C
168	B
169	B

170	A
171	B
172	C
173	C
174	A
175	B
176	B
177	B
178	B
180	B
181	C
182	C
183	C
184	B
185	B
186	A
187	B
188	A
189	C
190	B
191	B
192	A
193	B
194	A
195	A
196	B
197	B
198	B
199	B
200	B
201	B
202	B
203	A
204	A
205	B
206	B
207	B
208	B
209	A
210	A
211	C
212	B
213	C
214	B
216	B
217	C
218	A
219	B
220	C
221	C
222	C
223	C
224	C
225	C
226	C
227	C
228	B
229	B

230	C
231	B
232	C
233	C
234	C
235	B
236	B
237	B
238	B
240	C
241	C
242	C
243	B
244	C
247	C
248	C
250	B
251	A
252	B
253	C
254	A
255	C
256	C
257	C
258	A
259	B
260	B
261	C
262	B
263	A
264	C
265	C
266	C
267	C
268	C
269	C
270	C
271	C
272	C
273	C
274	C
275	C
276	C
277	C
278	B
279	C
281	C
282	C
283	C
285	C
287	C
288	B
289	B
290	B
291	C
294	B
296	C
298	B



299	C
300	C
302	B
303	B
309	B
310	B
311	C
312	C
313	B
314	A
315	A
316	A
318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	C
324	B
327	C
328	C
329	C
330	C
331	C
332	C
333	B
334	C
336	C
338	C
344	C
345	C
346	C
347	B
349	C
350	B
351	A
352	B
353	B
354	B
355	C
356	B
357	C
359	C
360	A
361	C
362	C
363	C
364	C
365	C
366	C
367	C
368	C
369	B
370	C
371	C
372	C
373	C
374	A

375	C
376	A
377	B
378	B
379	C
380	C
381	C
382	B
383	B
384	B
385	B
387	B
388	C
390	C
391	A
392	C
393	C
394	A
395	B
396	C
397	C
398	C
399	C
400	A
401	C
402	A
403	A
404	A
405	A
406	B
407	A
408	C
409	A
410	A
411	B
412	C
413	A
414	A
415	A
416	A
417	A
418	B
419	B
420	B
421	B
422	C
423	C
424	B
425	A
426	C
427	C
429	C
430	A
431	C
432	C
438	C
439	C
440	C

442	C
526	C
527	A
528	A
529	C
530	A
531	A
532	A
533	B
534	A
535	A
536	A
537	A
540	A
541	C
542	A
543	A
544	B
545	C
546	C
547	A
550	A
552	C
553	A
554	C
555	C
556	C
557	A
558	B
559	A
562	A
563	A
565	A
566	C
568	C
569	A
570	C
571	C
573	C
574	A
575	A
577	B
579	C
580	A
581	C
582	A
583	A
584	A
585	C
586	A
587	A
588	C
591	A
593	A
594	A
595	A
596	A
597	C

598	A
599	A
600	A
601	A
602	A
603	A
604	A
605	A
606	A
607	A
608	B
609	A
610	A
611	A
612	A
614	A
615	A
617	A
618	B
619	A
620	A
622	C
623	C
624	A
625	A
626	A
628	A
629	A
631	A
634	A
636	C
647	A
648	A
649	A
650	A
651	A
657	A
665	A
666	A
667	A
669	A
670	A
671	A
672	A
673	A
674	B
675	A
676	A
677	B
678	B
679	A
680	C
681	B
682	A
683	A
684	B
685	A
686	B

687	A
688	B
689	A
690	A
691	A
692	A
693	B
694	A
695	A
696	B
697	B
698	B

699	B
700	B
701	A
702	A
703	A
704	A
705	A
706	A
707	A
708	B
709	B

## Приклад 27

Дослідження проліферації клітин

Дослідження інгібіруючої дії на проліферацію клітин (включення бромдезоксидуридину (БДУ))

[1150] Фібробласти (первинні, з легенів і шкіри людини, HFL-1, 3T3 і т. д.) висівали на 96-ячковий планшет і витримували в безсироватковому середовищі протягом 24-48 годин. Далі середовище заміняли середовищем, що містить стимулятори (ЛФК, ТФРb, сироватку і т. п.), і проводили культивування ще протягом 16-24 годин, після чого додавали БДУ. Після культивування ще протягом 8 годин клітини промивали фосфатно-сольовим буферним розчином (ФСБ), і досліджували кількість БДУ, включеного в клітини, по поглинанню при 450 нм із використанням системи імуоферментного аналізу проліферації клітин (RPN250, Amersham LIFE SCIENCE). Різниця між кількістю включеного БДУ в лунці з доданим стимулятором і кількістю включеного БДУ в лунці, що не містить стимулятора, відбивала кількість БДУ, включення якого прискорено стимулятором. Збільшення включення БДУ без додавання тестованих сполук було прийнято за 100 %, і в такий спосіб була визначена концентрація сполуки при 50 %-му інгібуванні збільшення включення БДУ (значення  $IC_{50}$ ). Тестовані сполуки додавали через 0-30 хв після додавання стимулятора.

Результати досліджень для сполук

[1151] Одержували сполуки згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу згідно зі способами синтезу, описаним у даному документі, і проводили їхнє дослідження на  $IC_{50}$  у відношенні інгібування БДУ. Отримані результати аналізу представлено в таблиці 3, у якій А = менше 50 мкМ, В = більше або дорівнює 50 мкМ і менше або дорівнює 200 мкМ і С = більше 200 мкМ.

ТАБЛИЦЯ 3

Спол. #	$IC_{50}$ у відношенні БДУ
13	C
21	C
28	B
29	C
31	B
41	A
43	C
46	A
47	A
49	A
50	A
51	C
52	C
53	C
58	A
59	A
60	A
61	A
63	A

68	C
71	C
73	C
75	B
80	C
86	A
87	A
101	B
119	A
120	A
123	A
126	A
133	B
134	A
153	A
155	A
157	C
160	A
161	A
162	A
175	A
180	A

184	A
185	A
188	A
189	C
192	A
195	A
196	A
198	A
201	A
202	A
203	A
204	A
206	A
207	A
208	B
209	A
210	C
216	A
218	A
219	C
229	A
234	C
237	A
238	A
239	A
243	C
251	A
252	B
254	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
276	C
278	B
282	C
285	C
290	C
300	C
316	A
333	C
350	B
351	B
353	C
360	B
374	B
376	C
383	B
385	A
387	B
391	B
394	A
395	B
399	A
400	A
402	C

403	A
404	A
405	A
406	A
407	A
410	A
411	A
413	A
414	A
415	A
416	A
417	A
418	B
419	B
424	A
425	A
430	A
431	B
432	B
531	A
535	A
538	B
542	A
543	A
544	A
547	A
550	A
551	A
553	A
557	A
562	A
563	A
564	A
565	A
569	A
570	C
574	A
575	A
583	A
584	A
588	A
591	C
594	A
595	B
600	C
601	A
602	A
603	A
604	A
605	A
606	A
607	A
609	A
610	A
615	A
617	B
618	B
619	A

620	A
624	A
625	A
626	A
629	C
631	C
636	C
640	C
647	A
648	A
649	B
650	A
651	A
657	A

658	C
662	C
664	A
665	B
681	A
682	A
683	A
684	A
685	A
686	A
687	A
688	B
689	A

[1152] Незважаючи на те, що даний винахід було докладно проілюстровано і докладно в попередньому описі, такі ілюстрації і опис мають розглядатися як ілюстративні або, що представляють собою приблизні, а не як обмежуючі. Даний винахід не обмежений розкритими варіантами його реалізації. Фахівець у даній області техніки при реалізації заявленого винаходу на практиці, при вивченні креслень, опису і прикладеної формули винаходу може зрозуміти і здійснити варіації розкритих варіантів реалізації даного винаходу.

[1153] Повний зміст усіх посилань, наведених даному документі, включено в даний опис за допомогою в якості посилання. У тих випадках, коли публікації і патенти або заявки на патенти, включені за допомогою посилання, суперечать розкриттю, що міститься в даному описі, даний опис призначений, щоб замінити і/або мати пріоритет над будь-яким з таких суперечних матеріалів.

[1154] Якщо не зазначене інше, усі терміни (включаючи технічні і наукові терміни) повинні бути наведені в їхньому звичайному і звичному фахівцеві в даній області техніки значенні і не повинні бути обмежені конкретним або індивідуальним значенням, якщо інше явно не визначено в даному документі. Слід зазначити, що використання конкретної термінології при описі деяких ознак або аспектів даного розкриття не слід розглядати, маючи на увазі, що термінологія, яка повторно визначена в даному описі, повинна бути обмежена шляхом включення будь-яких особливих характеристик ознак або аспектів даного розкриття, з якими така термінологія пов'язана.

[1155] Якщо представлено діапазон, то слід розуміти, що верхня і нижня межа, а також кожне проміжне значення між верхньою і нижньою межею діапазону охоплені варіантами реалізації даного винаходу.

[1156] Терміни і фрази, використовувані в даній заявці, і їх варіації, особливо в прикладеній формулі винаходу, якщо інше явно не зазначене, слід розуміти як відкриті, тобто зворотні обмежуючим в якості прикладів викладеного, термін «що включає» слід розуміти в значенні «що включає без обмеження», «що включає, але не обмежуючись ними» або т. п.; термін «що містить» при використанні в даному документі є синонімом термінам «що включає», «що містить» або «що характеризується» і є таким, що включає, або відкритим, і не виключає додаткових, незазначених елементів або стадій способу; термін «що має» («що містить») слід інтерпретувати як «що має («що містить») щонайменше»; термін «включає» слід інтерпретувати як «включає, але не обмежується ними»; термін «приклад» використовується для забезпечення ілюстративних прикладів обговорюваного елемента, але не вичерпного або обмежуючого їхнього списку; прикметники, такі як «відомий», «нормальний», «стандартний», і терміни, що мають таке ж значення, не повинні бути зрозумілими як обмежуючі описаний елемент заданим періодом часу або елементом, доступним у заданий час, а навпаки, повинні бути вважатися, що охоплюють відомі, нормальні або стандартні технології, які можуть бути доступні або відомі в даний час або в будь-який час у майбутньому; і використання таких термінів, як «переважно», «переважний», «бажаний» або «бажане» і слів, що мають подібне значення, не слід розуміти як означаючі, що деякі ознаки є критичними, істотними або навіть важливі для структури або функції згідно із даним винаходом, а навпаки, їх слід розуміти як просто призначені для того, щоб виділити альтернативні або додаткові ознаки, які можуть або не можуть бути використані в конкретному варіанті реалізації даного винаходу. Подібним чином, групу елементів, з'єднаних союзом «і» не слід розуміти як потребує, що кожен із цих елементів буде присутній у даній групі, а навпаки, це слід розуміти як «і/або», якщо явно не зазначене інше. Аналогічним чином, групу предметів, зв'язаних союзом «або» не слід розглядати як потребує взаємного

виключення серед елементів такої групи, а навпаки, це слід розуміти як «і/або», якщо не зазначене інше.

[1157] Що стосується використання в даному документі по суті будь-яких термінів у множині і/або однині, фахівець у даній області техніки може перевести дані терміни із множини в однину і/або з однини в множину залежно від того, що підходить у даному контексті і/або випадку застосування. Різні перестановки однина/множина можуть бути для ясності чітко зазначені в даному документі. Невизначені форми однини не виключають можливість форм множини. Один оператор (processor) або інший блок може виконувати функції декількох елементів, зазначених у формулі винаходу. Той факт, що деякі характеристики перераховані у взаємно різних залежних пунктах формули винаходу, не вказують на те, що комбінація цих характеристик не може бути використана для одержання переваг, будь-які посилавальні позначення у формулі винаходу не повинні бути витлумачені як обмежуючі об'єм винаходу.

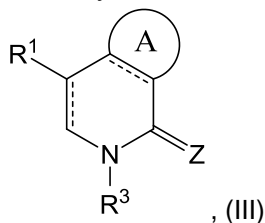
[1158] Далі фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміло, що, якщо потрібне певне число для введеного елемента пункту формули, такий намір буде явно викладений у даному пункті, а при відсутності такої вказівки, такого наміру немає. Наприклад, для полегшення розуміння прикладена формула, що впливає, винаходу може містити використання вступних фраз «щонайменше один» і «один або більше» для введення елемента пункту формули. Проте, використання таких фраз не має бути витлумачене таким чином, що введення елемента пункту формули за допомогою невизначених форм обмежує будь-який конкретний пункт формули винаходу, що містить такий уведений елемент пункту формули, до варіантів реалізації, у яких міститься тільки один такий елемент, навіть коли в тому ж пункті формули включені вступні фрази «один або більше» або «щонайменше один» і невизначені форми слів в однині (наприклад, невизначену форму слів в однині, як правило, слід інтерпретувати як означаючу «щонайменше один» або «один або більше»); те ж саме справедливо при використанні деяких форм для введення елементів пункту формули. Крім того, навіть якщо явно зазначене певне число введених елементів пункту формули, фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміло, що таку вказівку, як правило, слід інтерпретувати як означаючу щонайменше зазначене число (наприклад, проста вказівка «двох елементів», без інших модифікаторів, як правило, означає щонайменше два елементи, або два або більше елементів). Крім того, у тих випадках, коли використовується умова, що аналогічна умові «щонайменше один з А, В і С і т. д.», загалом, така конструкція припускає, що фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміла дана умова (наприклад, «система, що має щонайменше один з А, В і С» буде включати, але не обмежуватися системами, які мають один А, один В, один С, А і В разом, А і С разом, В і С разом, і/або А, В і С разом, і т. д.). У тих випадках, коли використовується умова, що аналогічна умові «щонайменше один з А, В або С і т. д.», загалом, така конструкція припускає, що фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміла дана умова (наприклад, «система, що має щонайменше один з А, В або С» буде включати, але не обмежуватися системами, які мають один А, один В, один С, А і В разом, А і С разом, В і С разом, і/або А, В і С разом, і т. д.). Фахівцям у даній області техніки також буде зрозуміло, що практично будь-яке поділяюче слово і/або фразу, у якій присутні два або більше альтернативних термінів, чи то в описі, формулі винаходу або в кресленнях, слід розуміти можливість включення одного із зазначених термінів, будь-якого із зазначених термінів або обох термінів. Наприклад, фразу «А або В» слід розуміти як таку, що включає можливість «А» або «В» або «А» і «В».

[1159] Усі числа, що виражають кількості інгредієнтів, умови реакції і т.д., використовувані в описі, слід розуміти як модифіковані у всіх випадках терміном «приблизно». Відповідно, якщо не зазначене інше, числові параметри, що викладені в даному документі, є наближеннями, які можуть варіюватися залежно від бажаних властивостей, які повинні бути отримані. Принаймні, і не в якості спроби обмежити застосування доктрини еквівалентів до об'єму будь-яких пунктів формули винаходу в будь-якій заявці, що вимагає пріоритет на підставі даної заявки, кожний числовий параметр слід витлумачувати у світлі числа значущих цифр і звичайних методів округлення.

[1160] Крім того, незважаючи на те, що вищевикладене з метою ясності і розуміння було описано досить докладно шляхом ілюстрацій і прикладів, фахівцям у даній області техніки очевидно, що на практиці можуть бути реалізовані деякі зміни і модифікації. Таким чином, даний опис і приклади не повинні бути витлумачені як обмежуючі об'єм винаходу конкретними варіантами реалізації і прикладами, описаними в даному документі, а навпаки, повинні бути витлумачені як охоплюючі усі модифікації і альтернативи, що входять у даний об'єм і сутність даного винаходу.

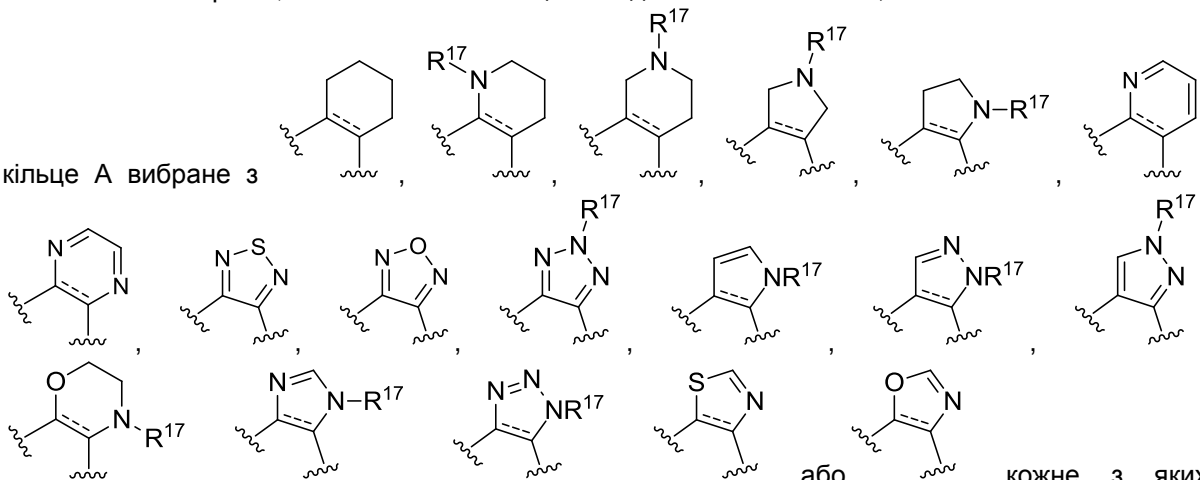
## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має структуру формули (III):



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  
 $R^1$  вибраний з групи, що складається з бром, фтору, метилу, фенілу, піридазинілу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^4$ , піразолілу або 1-метилпіразолілу;  
 $R^3$  являє собою феніл, неонов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ ;

кільце А вибране з



10

15

20

25

30

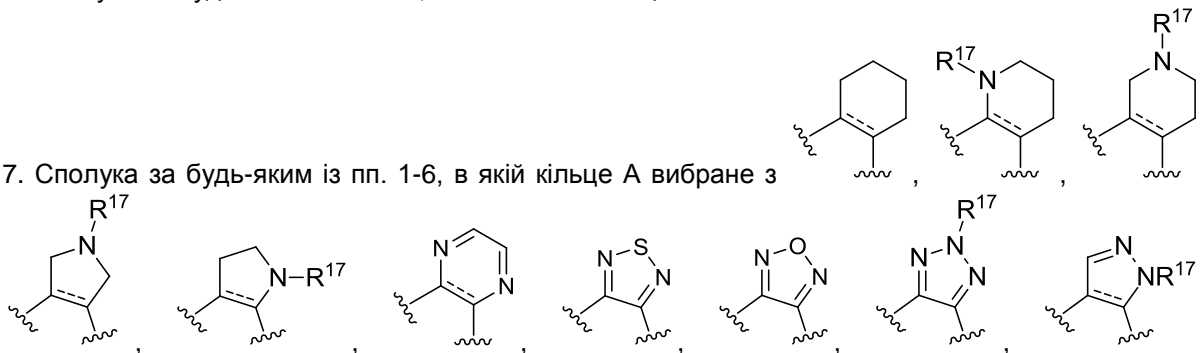
35

40

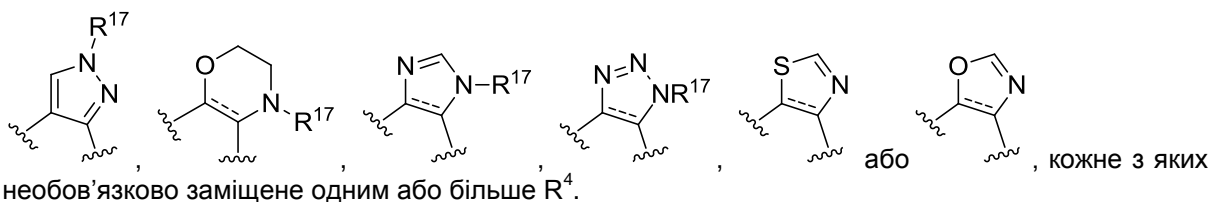
неонов'язково заміщене одним або більше  $R^4$ ; і кожний  $R^{17}$  незалежно вибраний з водню, неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ циклоалкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкоксіалкілу, неонов'язково заміщеного С-карбокси, ацилу,  $C_{6-10}$ арилу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або  $C_{7-14}$ аралкілу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;  
кожний  $R^4$  незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -CN, -OH, -C(O) $R^8$ , -SO<sub>2</sub> $R^{16}$ , неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу, неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкокси, неонов'язково заміщеного  $C_{6-10}$ арилу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$ аралкілу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , 5-10-членного гетероарилу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , або незалежно два  $R^4$ , приєднаних до одного і того самого атома, спільно являють собою оксо;  
кожний  $R^9$  незалежно вибраний з групи, що складається з ціано, фтору, хлору, метилу, етилу, етоксиди, метоксиди, трифторметилу, трифторметоксиди або дифторметоксиди;  
 $R^{14}$  вибраний з групи, що складається з водню, неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{6-10}$ арилу та -C(O) $R^8$ ;  
 $R^{15}$  вибраний з групи, що складається з водню, неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{6-10}$ арилу та -C(O) $R^8$ ;  
кожний  $R^8$  незалежно вибраний з групи, що складається з водню, неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$ аралкілу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> і -OR<sup>5</sup>;  
кожний  $R^{12}$  незалежно вибраний з групи, що складається з водню, неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$ аралкілу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;  
кожний  $R^{13}$  незалежно вибраний з групи, що складається з водню, неонов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, неонов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $C_{7-14}$ аралкілу, неонов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ;

- кожний  $R^5$  незалежно вибраний з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-8}$ алкоксіалкілу,  $C_{6-10}$ арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$ аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ , і  $-(CH_2)_n-(3-10-$   
 5 членного гетероциклілу), необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{10}$ ;  
 кожний  $R^{10}$  незалежно вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу та необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу, або незалежно два  $R^{10}$ , приєднаних до одного і того самого атома, спільно являють собою оксо;  
 кожний  $R^{11}$  незалежно вибраний з групи, що складається з галогену,  $-CN$ , необов'язково  
 10 заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкокси;  
 кожний  $R^{16}$  незалежно вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкенілу, необов'язково заміщеного  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, необов'язково заміщеного одним або більше  $R^{11}$ ,  $C_{7-14}$ аралкілу, необов'язково заміщеного одним  
 15 або більше  $R^{11}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  і  $-OR^5$ ;  
 $Z$  являє собою кисень;  
 кожний  $n$  незалежно являє собою ціле число від 0 до 4; і  
 зв'язки, представлені суцільною та пунктирною лініями, незалежно вибрані з групи, що  
 складається з одинарного зв'язку та подвійного зв'язку, за умови, що,  
 20 якщо  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ , то кільце  $A$  не може являти собою необов'язково заміщений феніл;  
 якщо кільце  $A$  вибране з необов'язково заміщеного піролілу або необов'язково заміщеного дигідропіролідінілу,  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ , то  $R^1$  не є бромом, фтором, 3-метоксифенілом або 3,5-диметоксифенілом;  
 25 якщо кільце  $A$  являє собою піридил,  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений феніл, а  $Z$  являє собою  $O$ , то  $n$  в  $R^3$  дорівнює нулю, а  $R^3$  не є галогензаміщеним фенілом;  
 якщо кільце  $A$  являє собою необов'язково заміщений піримідил,  $R^3$  являє собою феніл або бензил, а  $Z$  являє собою  $O$ , то  $R^1$  не є метилом;  
 якщо кільце  $A$  являє собою необов'язково заміщений фураніл,  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ , то  $R^1$  не є фтором;  
 30 якщо кільце  $A$  являє собою необов'язково заміщений піроліл,  $R^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^9$ , а  $Z$  являє собою  $O$ , то  $R^1$  не є метилом;  
 якщо кільце  $A$  являє собою тетрагідрофураніл,  $R^3$  являє собою феніл, а  $Z$  являє собою  $O$ , то  $R^1$  не є метилом або фенілом; і,  
 35 якщо кільце  $A$  являє собою пірадиніл,  $R^3$  являє собою 4- $NO_2$ -феніл, а  $Z$  являє собою  $O$ , то  $R^1$  не є метилом.  
 2. Сполука за п. 1, в якій  $R^1$  вибраний з фенілу, піридазинілу, піразолілу або 1-метилпіразолілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .  
 3. Сполука за п. 2, в якій  $R^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .  
 40 4. Сполука за п. 2, в якій  $R^1$  являє собою піридазиніл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .  
 5. Сполука за п. 2, в якій  $R^1$  являє собою піразоліл або 1-метилпіразоліл, необов'язково заміщений одним або більше  $R^4$ .  
 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, в якій  $R^3$  не заміщений.

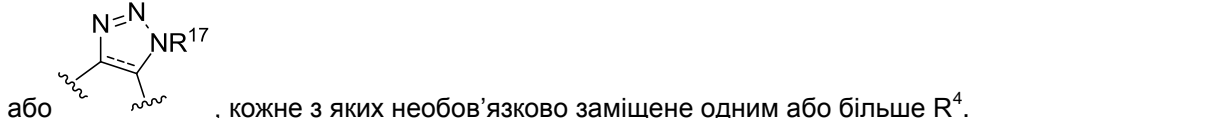
- 45 7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, в якій кільце  $A$  вибране з







8. Сполука за п. 7, в якій кільце А вибране з



5 9. Сполука за п. 7 або 8, в якій R<sup>17</sup> вибраний з водню, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>F, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)O-t-Bu, -C(O)CH<sub>3</sub> або бензилу.

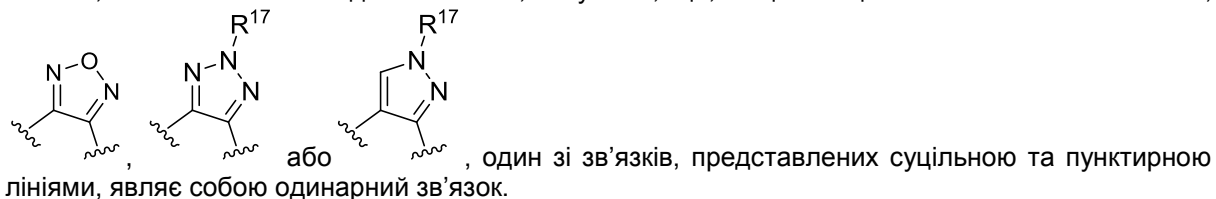
10 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, в якій R<sup>4</sup> вибраний з галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-алкілу або C<sub>7-14</sub>аралкілу, необов'язково заміщеного одним або більше R<sup>11</sup>, або два R<sup>4</sup>, приєднаних до одного і того самого атома, спільно являють собою оксо.

11. Сполука за п. 10, в якій R<sup>4</sup> вибраний з фтору, метилу, трифторметилу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, бензилу, або два R<sup>4</sup>, приєднаних до одного і того самого атома, спільно являють собою оксо.

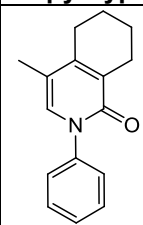
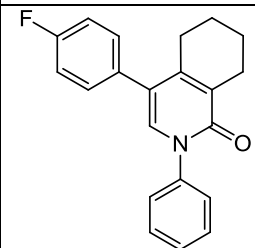
12. Сполука за будь-яким із пп. 7-9, в якій кільце А не заміщене.

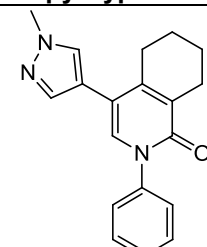
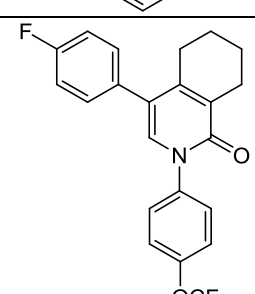
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, в якій зв'язки, представлені суцільною та пунктирною

15 лініями, являють собою подвійні зв'язки, за умови, що, якщо кільце А являє собою



20 14. Сполука за п. 1, де зазначена сполука вибрана з групи, що складається зі сполук 29-63, 392-400, 568, 569, 571-574, 577, 579-584, 586-589, 591-594, 596-608, 614, 615, 617, 619, 620, 624-626, 631, 634-636, 640, 642-654, 657-661, 665, 669-687 і 689-695, представлених у таблиці

Сполука	Структура
29	
30	

Сполука	Структура
31	
32	

Сполука	Структура
33	
34	
35	
36	
37	

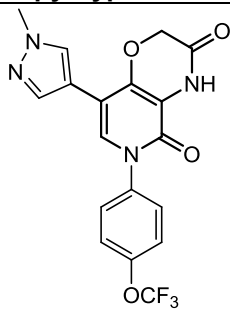
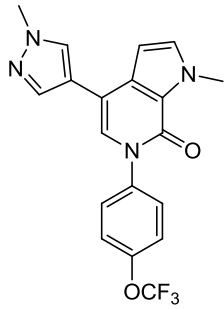
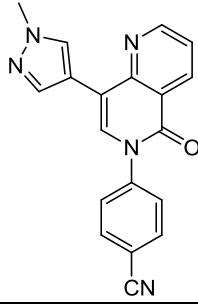
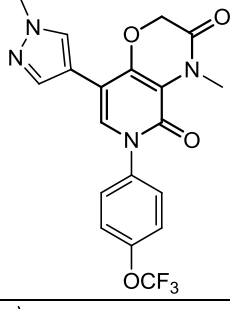
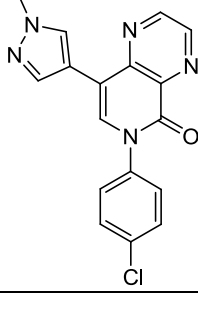
Сполука	Структура
38	
39	
40	
41	
42	

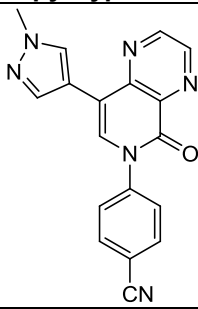
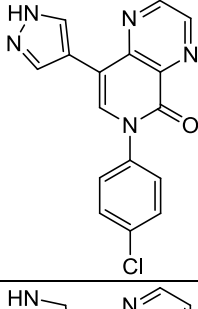
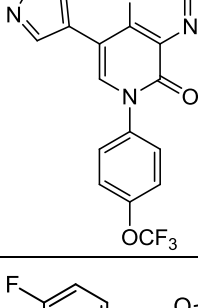
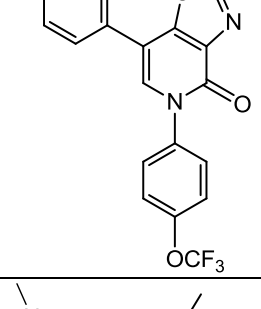
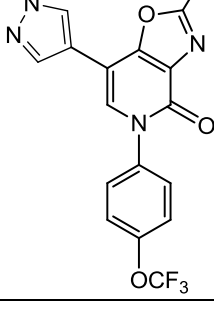
Сполука	Структура
43	
44	
45	
46	
47	

Сполука	Структура
48	
49	
50	
51	
52	
53	

Сполука	Структура
54	
55	
56	
57	
58	

Сполука	Структура
59	
60	
61	
62	
63	
392	

Сполука	Структура
393	
394	
395	
396	
397	

Сполука	Структура
398	
399	
400	
568	
569	

Сполука	Структура
571	
572	
573	
574	
577	
579	

Сполука	Структура
580	
581	
582	
583	
584	
586	

Сполука	Структура
587	
588	
589	
590	
591	
592	

Сполука	Структура
593	
594	
596	
597	
598	
599	

Сполука	Структура
600	
601	
602	
603	
604	
605	

Сполука	Структура
606	
607	
608	
614	
615	
617	



Сполука	Структура
619	
620	
624	
625	
626	

Сполука	Структура
631	
634	
635	
636	
640	
642	

Сполука	Структура
643	
644	
645	
646	
647	

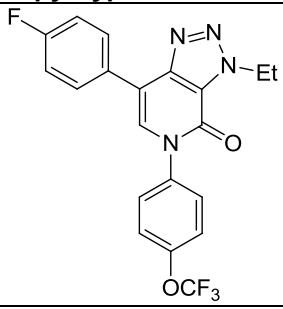
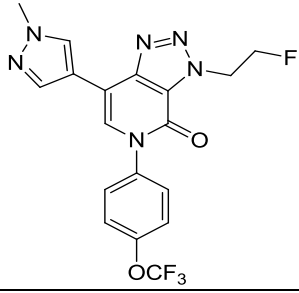
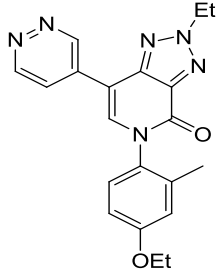
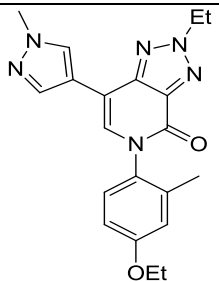
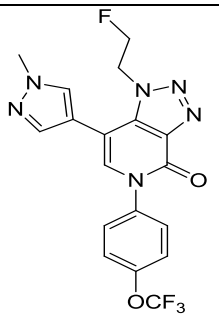
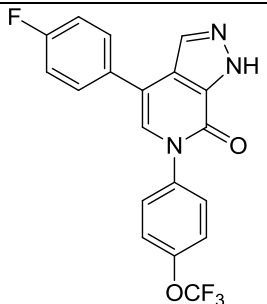
Сполука	Структура
648	
649	
650	
651	
652	
653	

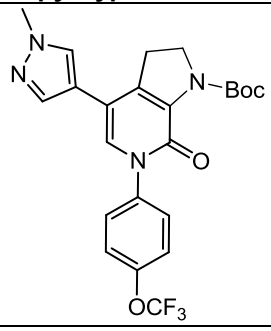
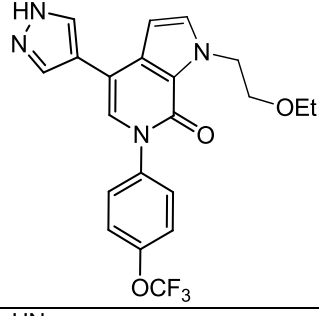
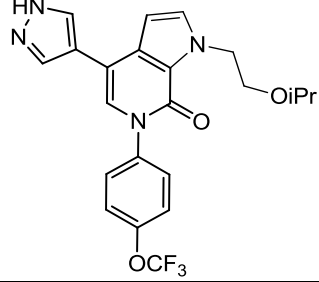
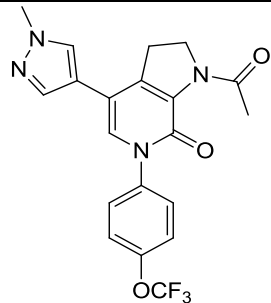
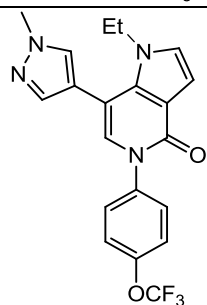
Сполука	Структура
654	
657	
658	
659	
660	
661	

Сполука	Структура
665	
669	
670	
671	
672	

Сполука	Структура
673	
674	
675	
676	
677	

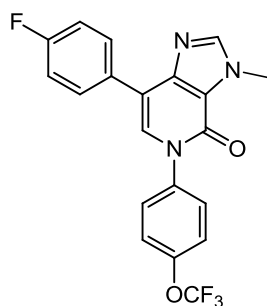
Сполука	Структура
678	
679	
680	
681	
682	

Сполука	Структура
683	
684	
685	
686	
687	
689	

Сполука	Структура
690	
691	
692	
693	
694	

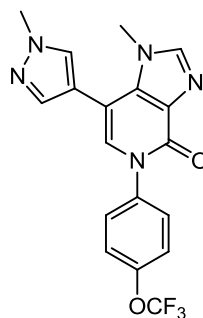
Сполука	Структура
695	

або їх фармацевтично прийнятні солі.



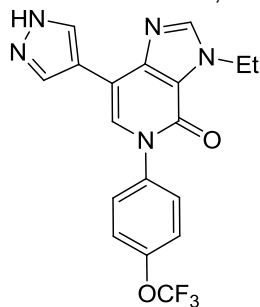
15. Сполука, що має структуру

, або її фармацевтично прийнятна сіль.



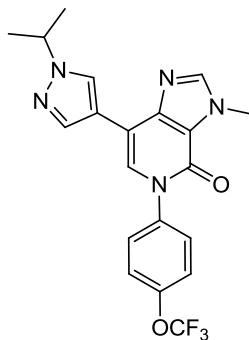
16. Сполука, що має структуру

, або її фармацевтично прийнятна сіль.



5 17. Сполука, що має структуру

, або її фармацевтично прийнятна сіль.



18. Сполука, що має структуру

, або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їх комбінацію.

20. Застосування терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-18 її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 19 для одержання лікарського засобу для лікування фіброзного стану.

5 21. Застосування за п. 20, при якому зазначений фіброзний стан вибраний з фіброзу легенів, фіброзу шкіри, фіброзу підшлункової залози, фіброзу печінки та фіброзу нирок.

22. Застосування за п. 21, при якому зазначений фіброзний стан являє собою ідіопатичний фіброз легенів.

23. Застосування за будь-яким із пп. 20-22, при якому зазначену сполуку, її фармацевтично прийнятну сіль або зазначену фармацевтичну композицію вводять шляхом інгаляції.

10

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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

---

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