



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118755** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

**C07D 237/04** (2006.01)  
**A61K 31/50** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61K 31/504** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 3/12** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 43/00**  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 487/18** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2015 09770</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>13.03.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.03.2019</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2013-051082, 2013-132889</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>13.03.2013, 25.06.2013</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>JP, JP</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>12.01.2016, Бюл.№ 1</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.03.2019, Бюл.№ 5</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/JP2014/056778, 13.03.2014</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЧУГАІ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ, 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543, Japan (JP)</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Охтаке Йосіхіто (JP), Окамото Наокі (JP), Оно Йосіюкі (JP), Касівагі Хіротака (JP), Кімбара Ацусі (JP), Харада Такео (JP), Хорі Нобуюкі (JP), Мурата Есіхіса (JP), Татібана Кадзутака (JP), Танака Сота (JP), Номура Кеніті (JP), Іде Міцуакі (JP), Мідзугуті Ейсаку (JP), Ітіда Ясукіро (JP), Охтомо Суїті (JP), Хоріба Наосі (JP)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2011/048611 A1, 28.04.2011</b> <b>WO 2010/022240 A1, 25.02.2010</b> <b>WO 2012/006474 A2, 12.01.2012</b> <b>WO 2011/048611 A1, 28.04.2011</b> <b>WO 2010/009183 A1, 21.01.2010</b> <b>WO 2010/022240 A1, 25.02.2010</b></p>
---	--

## (54) ПОХІДНЕ ДИГІДРОПІРИДАЗИН-3,5-ДІОНУ

UA 118755 C2

**(57) Реферат:**

Даний винахід пропонує похідне дигідропіридазин-3,5-діону або його сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, лікарський препарат, фармацевтичну композицію, інгібітор натрійзалежного транспортера фосфату і профілактичний і/або терапевтичний засіб при гіперфосфатемії, вторинному гіперпаратиреозі і хронічній нирковій недостатності, що включають сполуку як активний інгредієнт, і спосіб профілактики і/або лікування.

Галузь техніки, до якої належить винахід

[0001] Даний винахід стосується похідного дигідропіридазин-3,5-діону або його солі, або сольвату сполуки або сольвату солі сполуки. Даний винахід також стосується лікарського препарату, фармацевтичної композиції, інгібітору натрій-залежного транспортера фосфату і профілактичного і/або терапевтичного засобу для гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, що містить похідне дигідропіридазин-3,5-діону або його сіль, сольват сполуки або сольват солі сполуки як активний інгредієнт, і способу профілактики і/або лікування.

Рівень техніки

[0002] Фосфор виявляється в будь-якій клітині і становить 1 % від маси тіла людини. Цей елемент відіграє важливу роль у підтримці життя, а саме — в енергетичному метаболізмі клітин. Концентрація фосфору в крові визначається його абсорбцією зі шлунково-кишкового тракту і екскрецією із нирок, так само як і кісткоутворенням і кістковою резорбцією, і встановлюється на постійному рівні. Абсорбція фосфору в шлунково-кишковому тракті здійснюється в основному натрій-залежним транспортером фосфату NaPi-IIb (SLC34A2) (непатентні документи 1 і 2). Фосфор у крові фільтрується нирковими клубочками і реабсорбується в необхідних кількостях, головним чином, NaPi-IIa (SLC34A1) і NaPi-IIc (SLC34A3) у нирковому каналці (непатентні документи 1 і 3). Нирки грають дуже важливу роль у регуляції фосфору in vivo. У пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності й у діалітичних пацієнтів з порушеними функціями нирок фосфор накопичується в організмі, що приводить до росту концентрації фосфору в крові, тобто, до гіперфосфатемії.

[0003] Гіперфосфатемія служить причиною кальцифікації м'яких тканин. Зокрема, вважається, що кальцифікація судин зумовлює дисфункцію серця, що приводить до смерті пацієнта. Гіперфосфатемія також служить причиною гіперсекреції паратиреоїдних гормонів, тобто, вторинного гіперпаратиреозу, і викликає ураження кісток. Тому гіперфосфатемія розглядається як проблематичний фактор, що погіршує прогноз і якість життя пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності і діалітичних пацієнтів.

[0004] У сучасних методах лікування гіперфосфатемії застосовують адсорбенти фосфору з метою пригнічення абсорбції фосфору в шлунково-кишковому тракті. Як адсорбенти фосфору використовують полімерні адсорбенти, які не містять метал, типовим прикладом яких є севеламеру гідрохлорид, препарати солей кальцію, типовим прикладом яких є осажденний карбонат кальцію, або металеві адсорбенти, типовим прикладом яких є карбонат лантану. Однак повідомлялося, що ці адсорбенти мають небажану побічну дію, таку як порушення з боку шлунково-кишкового тракту, що включають констипацію і діарею, гіперкальцемію, що викликається ростом концентрації кальцію в сироватці, і in vivo нагромадження металу. Крім того, ці адсорбенти вимагають добового введення в кількості декількох грамів і, через це, у пацієнтів можуть виникати проблеми з недотримання режиму прийому лікарського засобу. Відповідно, існує велика потреба в розробці нової терапії гіперфосфатемії, у якій були б вирішені проблеми, пов'язані з адсорбентами фосфору.

[0005] Інгібування NaPi-IIb, що відіграє важливу роль в абсорбції фосфору в шлунково-кишковому тракті, може пригнічувати абсорбцію фосфору в шлунково-кишковому тракті, також як це роблять адсорбенти фосфору, знижуючи концентрацію фосфору в крові (непатентні документи 2 і 4). Крім того, PiT-1 (SLC20A1) і PiT-2 (SLC20A2), що так само, як і NaPi-IIb, є натрій-залежними транспортерами фосфату, частково впливають на абсорбцію фосфору в шлунково-кишковому тракті (непатентні документи 1 і 6). Тому, можна чекати, що сполука, яка інгібує NaPi-IIb, PiT-1 і PiT-2, буде робити більш сильний інгібуючий ефект на абсорбцію фосфору і більш ефективно знижувати концентрацію фосфору в крові порівняно з інгібітором тільки для NaPi-IIb. При цьому, пригнічення абсорбції фосфору шляхом інгібування цих натрій-залежних транспортерів фосфату оснований на механізмі дії, що відрізняється від механізму дії використовуваних у даний час адсорбентів фосфору. Тому, можна чекати, що інгібітор натрій-залежного транспортера фосфату буде служити як новий профілактичний і/або терапевтичний засіб для гіперфосфатемії замість традиційних адсорбентів фосфору. Крім того, очікується, що інгібітор натрій-залежного транспортера фосфату буде робити профілактичне і/або терапевтичну дію на вторинний гіперпаратиреоз і хронічну ниркову недостатність у результаті зниження концентрації фосфору в крові (непатентний документ 5). До даного часу як інгібітори NaPi-IIb були запропоновані NTX1942 (патентний документ 1) і сполуки, описані в патентних документах 2 і 4. Крім того, у патентному документі 3 була згадана сполука, що має кістяк піридазину, що може застосовуватися для лікування анемії, ішемії і гіпоксії за рахунок інгібуючої активності цієї сполуки відносно гідроксилази індукованого гіпоксією фактора (HIF).

Перелік цитованої літератури

## Патентні документи

[0006] Патентний документ 1: WO2012/006475

Патентний документ 2: WO2011/136269

Патентний документ 3: WO2011/048611

5 Патентний документ 4: WO2013/062065

## Непатентні документи

[0007] Непатентний документ 1: J Pharm Sci. 2011 Sep; 100 (9): 3719-30;

Непатентний документ 2: J Am Soc Nephrol. 2009 Nov; 20 (11): 2348-58;

Непатентний документ 3: Pflugers Arch. 2004 Feb; 447(5): 763-7;

10 Непатентний документ 4: Am J Physiol Renal Physiol. 2011 Nov; 301 (5): F1105-13;

Непатентний документ 5: Kidney Int. 2003 Nov; 64 (5): 1653-61; i

Непатентний документ 6: Mol Aspects Med. 2013 Apr-Jun; 34 (2-3): 386-95.

## Суть винаходу

## Технічна задача

15 [0008] Існує велика потреба в розробці нової терапії гіперфосфатемії, у якій були б вирішені проблеми, що виникають при застосуванні адсорбентів фосфору.

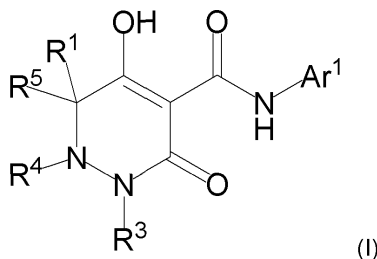
## Вирішення задачі

[0009] Автори даного винаходу провели необхідні дослідження у світлі описаних вище проблем і в результаті створили даний винахід, у процесі роботи над яким було уперше виявлено, що сполука, представлена наведеною нижче формулою (I), яка значною мірою відрізняється по хімічній будові від відомих у техніці інгібіторів NaPi-IIb, має виняткову інгібуючу дію відносно NaPi-IIb, інгібуючу дію відносно PiT-1 і/або інгібуючу дію відносно PiT-2, може застосовуватися для профілактики і/або лікування гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності і має винятковий фармакологічний вплив на ці захворювання. Зокрема, один аспект даного винаходу пропонує наведені нижче сполуки або їхні солі, або сольвати сполук або сольвати їхніх солей.

[0010] Один варіант здійснення даного винаходу пропонує наступні сполуки (1-1) - (1-55):

[0011] (1-1) Сполука, представлена формулою (I), або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки:

30 [0012]



(I)

[0013] де R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, і R<sup>5</sup> визначені в одному з наступних пунктів (1) - (3):(1) R<sup>1</sup> являє собою атом водню або C<sub>1-10</sub> алкіл;

35 R<sup>4</sup> являє собою атом водню, C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sub>f</sub>, C<sub>6-10</sub> арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sub>g</sub>, (C<sub>1-6</sub> алкіл)карбоніл, (C<sub>6-10</sub> арил)карбоніл, групу -C(O)NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл або 5-8 членний гетероциклоалкіл; і

R<sup>5</sup> являє собою атом водню або C<sub>1-4</sub> алкіл;

40 (2) R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце; і

R<sup>4</sup> визначений вище; і(3) R<sup>1</sup> являє собою атом водню або лінійний C<sub>1-10</sub> алкіл;

45 R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками R<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sub>h</sub>, або R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений R<sub>e</sub>;

R<sup>37</sup> і R<sup>38</sup>, кожен незалежно, вибирають з атома водню і C<sub>1-3</sub> алкілу;кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з C<sub>1-5</sub> алкілу й атома галогену; і/або

50 два або більше замісники R<sup>2</sup> на 5-8 членному насиченому гетероциклічному кільці можуть разом утворювати C<sub>1-5</sub> алкілен, що зв'язує кільцеві атоми, до яких вони приєднані;

кожен Rh незалежно вибирають з атома галогену,  $(C_{1-4} \text{ алкокси})\text{карбонілу}$  і групи  $-(O(CH_2)_a)_b-$   $C_{1-4}$  алкокси, де а являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4, і b являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4;

Re являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra, або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

кожен Rf незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, ціано, карбокси,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})\text{карбонілу}$ ,  $C_{1-6}$  алкокси і  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками Rg;

кожен Rg незалежно вибирають з атома галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, і  $C_{1-6}$  алкокси, де алкільна, алкінільна й алкоксильна групи, кожна незалежно, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з гідрокси і ціано;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано,  $(C_{1-4} \text{ алкокси})\text{карбонілу}$ , 3-10 членного гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкілоксильна група, необов'язково заміщена за допомогою необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу),  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-10}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{15}$ ,  $C_{2-10}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ ,  $C_{1-4}$  алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{13}$ , групи  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$  (де  $q1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4, і  $q2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 6, групи  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$  (де  $r1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4, і  $r2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4), групи  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$  (де  $s1$  і  $s2$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4), групи  $-C(O)NR^{47}R^{48}$ , піридинілу, піролілу, групи  $-NR^{49}R^{50}$  і групи  $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$  (де  $y1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4, і  $y2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4);

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{15}$ , кожен незалежно, вибирають з атома галогену, гідрокси, карбокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{1-4} \text{ алкокси})C_{1-6}$  алкокси,  $(C_{1-4} \text{ алкокси})\text{карбонілу}$ , групи  $-(O(CH_2)_o)_p-OH$  (де o і p, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4),  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, 3-10 членного гетероциклоалкілу, 5-10 членного гетероарилу і групи  $-NR^{39}R^{40}$ , де 3-10 членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами),  $(C_{1-4} \text{ алкокси})C_{1-4}$  алкілу (де алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),  $C_{1-4}$  алкокси,  $(C_{1-4} \text{ алкокси})\text{карбонілу}$ ,  $C_{1-4}$  алкілтію, морфоліно,  $(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{сульфонілу}$  і  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ;

$Ar^1$  являє собою  $C_{6-10}$  арил або 5-10 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьма замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc, і Rd, кожен незалежно, вибирають з необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-5}$  алкокси, атома галогену,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, групи  $-SF_5$ , ціано, гідрокси, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$  і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ;

кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, оксо, ціано, нітро,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})\text{карбонілу}$ , групи  $-NR^{27}R^{28}$ , групи  $-SO_2NR^{35}R^{36}$ ,  $C_{1-4}$  алкілтію і 5-10 членного гетероциклоалкілу;

$R^{27}$  і  $R^{28}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $(C_{1-4} \text{ алкокси})\text{карбонілом}$ ;

$R^{35}$  і  $R^{36}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу;

$R^{39}$  являє собою атом водню або необов'язково  $C_{1-6}$  алкоксизаміщений  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^{40}$  являє собою атом водню, необов'язково  $C_{1-6}$  алкоксизаміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $(C_{1-4} \text{ алкокси})\text{карбонілу}$   $C_{1-6}$  алкіл, гідроксизаміщений  $C_{1-6}$  алкіл, групу  $-(CH_2)_u-NR^{55}R^{56}$  (де u являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4), групу  $-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$  (де  $v1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 до 2, і  $v2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3), групу  $-(CH_2)_w-SO_3H$  (де w являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4), групу  $-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$  (де  $x1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 до 2, і  $x2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3), 3-6 членний

оксациклоалкіл або групу  $-(CH_2)_{t1}-O-(CH_2)_{t2}-C(O)NR^{58}R^{59}$  (де  $t1$  і  $t2$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3);

$R^{41}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{42}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами, або  $(C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  акіл;

$R^{43}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{44}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами, або  $R^{43}$  і  $R^{44}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфоліно;

$R^{45}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{46}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами;

$R^{47}$  являє собою  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{48}$  являє собою  $(C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  акіл;

$R^{49}$  являє собою атом водню і  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{50}$  являє собою  $-(CH_2)_z-NR^{60}R^{61}$  ( $z$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4,

$R^{60}$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл, і  $R^{61}$  являє собою  $(C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  акіл, або  $R^{60}$  і  $R^{61}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфоліно);

$R^{51}$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{52}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами;

$R^{53}$  і  $R^{54}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу;

$R^{55}$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{56}$  являє собою  $(C_{1-4}$  алкіл)карбоніл;

$R^{57}$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{58}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл; і

$R^{59}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами.

[0014] (1-2) Сполука за пунктом (1-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

кожен  $Ra$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, 3-10 членного гетероциклоалкілокси,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-10}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{15}$ ,  $C_{2-10}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ , і  $C_{1-4}$  алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{13}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{15}$ , кожен незалежно, вибирають з атома галогену, гідрокси, карбокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, групи  $-(O(CH_2)_o)_p-OH$  (де  $o$  і  $p$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4),  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, 3-10 членного гетероциклоалкілу, 5-10 членного гетероарилу і групи  $-NR^{39}R^{40}$ , де 3-10 членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену і  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами); і

$R^{39}$  і  $R^{40}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково  $C_{1-6}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-6}$  алкілу.

[0015] (1-3) Сполука за пунктом (1-1) або (1-2) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

3-10 членний гетероциклоалкілокси при визначенні  $Ra$  являє собою 3-6 членний гетероциклоалкілокси;

3-10 членний гетероциклоалкіл при визначенні  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{15}$  являє собою 3-6 членний гетероциклоалкіл; і

5-10 членний гетероарил при визначенні  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{15}$  являє собою 5-6 членний гетероарил.

[0016] (1-4) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-3) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$Rb$  являє собою необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщений  $C_{1-5}$  алкокси або атом галогену;

$Rc$  являє собою атом галогену,  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, або групу  $-SF_5$ ; і

$Rd$  являє собою ціано, гідрокси, атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ ,  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ , або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

[0017] (1-5) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-4) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, нітро, ціано, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, 3-6 членного гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкілоксильна група необов'язково заміщена за допомогою необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкоксизаміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу), C<sub>1-10</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, C<sub>1-4</sub> алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>13</sup>, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>)<sub>q2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>)<sub>r2</sub>-C(O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>)<sub>s2</sub>-NR<sup>45</sup>-C(O)R<sup>46</sup>, групи -C(O)NR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>, піридинілу, піролілу, групи -NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup> і групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>)<sub>y2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>;

R<sup>10</sup> являє собою карбокси, 3-6 членний гетероциклоалкіл, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, або групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH;

R<sup>11</sup> являє собою гідрокси, карбокси, 5-6 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше оксогрупами, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH, C<sub>3-6</sub> циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, або групу -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою атом галогену, гідрокси, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-4</sub> алкокси)C<sub>1-6</sub> алкокси, (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл, 3-6 членний гетероциклоалкіл, 5-6 членний гетероарил або групу -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>, де 3-6 членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену, C<sub>1-4</sub> алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами), (C<sub>1-4</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкілу (де алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами), C<sub>1-4</sub> алкокси, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, C<sub>1-4</sub> алкілтію, морфолінілу, (C<sub>1-3</sub> алкіл)сульфонілу і -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>;

R<sup>13</sup> являє собою 5-6 членний гетероциклоалкіл; і

о і р, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4.

[0018] (1-6) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-5) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, нітро, ціано, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, 3-6 членного гетероциклоалкілокси, C<sub>1-10</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, і C<sub>1-4</sub> алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>13</sup>;

кожен R<sup>10</sup> незалежно вибирають з карбокси, 3-6 членного гетероциклоалкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH;

кожен R<sup>11</sup> незалежно вибирають з гідрокси, карбокси, 5-6 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH і C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами;

кожен R<sup>12</sup> незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбонілу, 3-6 членного гетероциклоалкілу, 5-6 членного гетероарилу і групи -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;

R<sup>13</sup> являє собою 5-6 членний гетероциклоалкіл; і

о і р, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4.

[0019] (1-7) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-5) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано, C<sub>1-6</sub> алкілу, (карбокси)C<sub>1-8</sub> алкілу, (морфоліно)C<sub>1-4</sub> алкілу, [HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>]C<sub>1-6</sub> алкілу, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-8</sub> алкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, заміщеного однією або більше гідроксильними групами, ((C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл)C<sub>1-3</sub> алкокси, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-3</sub> алкокси)(C<sub>1-4</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкокси, (карбокси)C<sub>1-8</sub> алкокси, (3-6 членний гетероциклоалкіл)C<sub>1-6</sub> алкокси (гетероциклоалкільного фрагмента, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену, C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-4</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкілу (алкоксильного фрагмента, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами), C<sub>1-4</sub> алкокси, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, C<sub>1-4</sub> алкілтію, морфоліно, (C<sub>1-3</sub> алкіл)сульфонілу і (ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно)карбоніл), C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщеного групою -NH-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>v1</sub>)COOR<sup>57</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v2</sub>-COOR<sup>57</sup>, [N-(3-6 членний оксациклоалкіл)-N-

(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, [N, N-ди((гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл)C<sub>1-3</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, (піридиніл)C<sub>1-4</sub> алкокси, (піримідиніл)C<sub>1-4</sub> алкокси, (1,2,4-триазоліл)C<sub>1-4</sub> алкокси, [N-(гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, [N, N-ді((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-6</sub> алкокси, [N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-6</sub> алкокси, [N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, [N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно]C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>)<sub>r2</sub>-C(O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>)<sub>q2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщеного групою -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщеного групою -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>x1</sub>-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>x2</sub>-SO<sub>3</sub>H, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>)<sub>s2</sub>-NR<sup>45</sup>-C(O)R<sup>46</sup>, групи -C(O)NR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>, піридинілу, групи -NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>)<sub>y2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, (карбоксі)C<sub>2-6</sub> алкінілу, (3-6 членний гетероциклоалкіл)C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, C<sub>2-8</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, [HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O)<sub>p</sub>]C<sub>2-8</sub> алкінілу, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>2-8</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>3-6</sub> циклоалкіл)C<sub>2-6</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>2-6</sub> алкінілу, (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбонілу, (морфоліно)C<sub>1-4</sub> алкіліу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, 3-6 членного оксациклоалкілокси або 4-6 членного азотовмісного гетероциклоалкілокси (азотовмісний гетероциклоалкільний фрагмент необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з (C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкілу і C<sub>1-3</sub> алкілу).

[0020] (1-8) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-7) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, ціано, C<sub>1-6</sub> алкілу, (карбоксі)C<sub>1-8</sub> алкілу, (морфоліно)C<sub>1-4</sub> алкілу, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-8</sub> алкілу, заміщеного однією або більше гідроксильними групами, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, (морфоліно)C<sub>1-6</sub> алкокси (фрагмента морфоліно, необов'язково заміщеного одним або двома замісниками, вибраними з оксо і C<sub>1-3</sub> алкілу), (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-3</sub> алкокси(C<sub>1-4</sub> алкокси))C<sub>1-4</sub> алкокси, (карбоксі)C<sub>1-8</sub> алкокси, (піролідиніл)C<sub>1-4</sub> алкокси (піролідинільного фрагмента, необов'язково заміщеного за допомогою (C<sub>1-3</sub> алкіл)C<sub>1-4</sub> алкокси), C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщеного групою -NH-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>v1</sub>COOR<sup>57</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>v2</sub>-COOR<sup>57</sup>, [N-(оксетаніл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, [N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-6</sub> алкокси, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>)<sub>r2</sub>-C(O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>)<sub>q2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщеного групою -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщеного групою -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>x1</sub>-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>x2</sub>-SO<sub>3</sub>H, (карбоксі)C<sub>2-6</sub> алкінілу, (морфоліно)C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, [HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O)<sub>p</sub>]C<sub>2-8</sub> алкінілу, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>2-8</sub> алкінілу, заміщеного однією або більше гідроксильними групами, або (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбонілу.

[0021] (1-9) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-8) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, ціано, C<sub>1-3</sub> алкілу, (карбоксі)C<sub>1-8</sub> алкілу, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-8</sub> алкілу, заміщеного однією або більше гідроксильними групами, C<sub>1-3</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, (морфоліно)C<sub>1-6</sub> алкокси, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-8</sub> алкокси, заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (карбоксі)C<sub>2-6</sub> алкінілу, (морфоліно)C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, [HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O)<sub>p</sub>]C<sub>2-8</sub> алкінілу, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>2-8</sub> алкінілу, заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбонілу.

[0022] (1-10) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-9) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>3</sup> являє собою метил, заміщений за допомогою Re.

[0023] (1-11) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>3</sup> являє собою бензил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra на бензольному кільці.

[0024] (1-12) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-11) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>3</sup> являє собою бензил, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra на бензольному кільці.

[0025] (1-13) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-6), і (1-10) - (1-12) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra;

від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

Ri являє собою атом галогену або C<sub>1-3</sub> алкокси;

Rj являє собою атом галогену, нітро або ціано; і



Rk являє собою гідрокси, атом галогену, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбоніл, 5-10 членний гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкілоксильну групу, необов'язково заміщену за допомогою необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкоксизаміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу), C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкеніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>15</sup>, C<sub>2-10</sub> алкініл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, C<sub>1-4</sub> алкілтіо, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>13</sup>, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>)<sub>q2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>)<sub>r2</sub>-C(O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>)<sub>s2</sub>-NR<sup>45</sup>-C(O)R<sup>46</sup>, групу -C(O)NR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>, піридиніл, піроліл, групу -NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup> або групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>)<sub>y2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>.

[0026] (1-14) Сполука за пунктом (1-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Rk являє собою гідрокси, атом галогену, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбоніл, 3-6 членний гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкілоксильну групу, необов'язково заміщену за допомогою необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub> алкоксизаміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу), C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкініл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, C<sub>1-4</sub> алкілтіо, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>13</sup>, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>)<sub>q2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>)<sub>r2</sub>-C(O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>)<sub>s2</sub>-NR<sup>45</sup>-C(O)R<sup>46</sup>, групу -C(O)NR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>, піридиніл, піроліл, групу -NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup> або групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>)<sub>y2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>;

R<sup>10</sup> являє собою карбокси, гідрокси, морфолініл, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, або групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH;

R<sup>11</sup> являє собою гідрокси, карбокси, морфолініл, необов'язково заміщений однією або більше оксогрупами, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, групу -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH, C<sub>3-6</sub> циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, або групу -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою атом галогену, гідрокси, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-4</sub> алкоксі)C<sub>1-6</sub> алкокси, (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл, 3-6 членний гетероциклоалкіл, 5-6 членний гетероарил, що містить один атом азоту, або групу -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;

де 3-6 членна гетероциклоалкільна група, необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену, C<sub>1-4</sub> алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами), (C<sub>1-4</sub> алкоксі)C<sub>1-4</sub> алкілу (де алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами), C<sub>1-4</sub> алкокси, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, C<sub>1-4</sub> алкілтіо, морфолінілу, (C<sub>1-3</sub> алкіл)сульфонілу і -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>;

R<sup>13</sup> являє собою морфолініл; і

о і р, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4.

[0027] (1-15) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-6) і (1-10) - (1-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки,

де Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra;

від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

Ri являє собою атом галогену або C<sub>1-3</sub> алкокси;

Rj являє собою атом галогену, нітро або ціано; і

Rk являє собою гідрокси, атом галогену, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбоніл, 5-10 членний гетероциклоалкілокси, C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкеніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>15</sup>, C<sub>2-10</sub> алкініл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, або C<sub>1-4</sub> алкілтіо, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>13</sup>.

[0028] (1-16) Сполука за пунктом (1-14) або (1-15) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки,

де Rk являє собою гідрокси, атом галогену, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбоніл, 3-6 членний гетероциклоалкілокси, C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкініл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, або C<sub>1-4</sub> алкілтіо, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>13</sup>;

кожен R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрокси, карбокси, морфолінілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH;

кожен R<sup>11</sup> незалежно вибирають з гідрокси, карбокси, морфолінілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або

більше гідроксильними групами, групи  $-(O(CH_2)_p-OH)$ , і  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами;

кожен  $R^{12}$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, ( $C_{1-3}$  алкокси)карбонілу, 3-6 членного гетероциклоалкілу, піридинілу, піролілу і групи  $-NR^{39}R^{40}$ ;

$R^{13}$  являє собою морфолініл; і

о і р, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4.

[0029] (1-17) Сполука за пунктом (1-13) або (1-14) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Rk являє собою атом галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкіл, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкіл, (морфоліно) $C_{1-4}$  алкіл,  $[HO-((CH_2)_pO)]C_{1-6}$  алкіл, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену,  $[N-((C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкокси, заміщений однією або більше гідроксильними групами, (( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл) $C_{1-3}$  алкокси, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, ( $C_{1-3}$  алкокси( $C_{1-4}$  алкокси)) $C_{1-4}$  алкокси, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкокси, (3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-6}$  алкокси (гетероциклоалкільний фрагмент містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O або N, і необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами), ( $C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл (алкоксильний фрагмент, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),  $C_{1-4}$  алкокси, ( $C_{1-4}$  алкокси)карбоніл,  $C_{1-4}$  алкілтіо, морфоліно, ( $C_{1-3}$  алкіл)сульфоніл і (ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно)карбоніл),  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ ,  $[N-(3-6$  членний оксациклоалкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $[N, N$ -ди(гідроксі) $C_{1-4}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $[N-((C_{1-3}$  алкокси)карбоніл) $C_{1-3}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, (піридиніл) $C_{1-4}$  алкокси, (піримідиніл) $C_{1-4}$  алкокси, (1,2,4-триазоліл) $C_{1-4}$  алкокси,  $[N-(гідроксі) $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $[N, N$ -ді( $C_{1-3}$  алкокси( $C_{1-3}$  алкіл)аміно) $C_{1-6}$  алкокси,  $[N, N$ -ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-6}$  алкокси,  $[N-[N-(C_{1-4}$  алкіл)карбоніл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $[N-[N-(C_{1-4}$  алкіл)карбоніламіно] $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, групу  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ , групу  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ , групу  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ , групу  $-C(O)NR^{47}R^{48}$ , піридиніл, групу  $-NR^{49}R^{50}$ , групу  $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ , (карбоксі) $C_{2-8}$  алкініл, (3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{2-6}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше оксогрупами,  $C_{2-8}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $[HO-((CH_2)_pO)]C_{2-8}$  алкініл, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{2-8}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, ( $C_{3-6}$  циклоалкіл) $C_{2-6}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, ( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл, (морфоліно) $C_{1-4}$  алкілтіо, 3-6 членний оксациклоалкілокси або 3-6 членний азотовмісний гетероциклоалкілокси (азотовмісний гетероциклоалкільний фрагмент необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з ( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкілу і  $C_{1-3}$  алкілу).$

[0030] (1-18) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-13), (1-14) і (1-17) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Rk являє собою гідрокси, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкіл, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкіл, (морфоліно) $C_{1-4}$  алкіл, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену,  $[N-((C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, (морфоліно) $C_{1-6}$  алкокси, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, ( $C_{1-3}$  алкокси( $C_{1-4}$  алкокси)) $C_{1-4}$  алкокси, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкокси, (піролідиніл) $C_{1-4}$  алкокси (піролідинільний фрагмент, заміщений за допомогою ( $C_{1-3}$  алкіл) $C_{1-4}$  алкокси),  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ ,  $[N-(оксетаніл)-N-(C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $[N, N$ -ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-6}$  алкокси, групу  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ , групу  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ , (карбоксі) $C_{2-8}$  алкініл, (морфоліно) $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{2-8}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $[HO-((CH_2)_pO)]C_{2-8}$  алкініл, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{2-8}$  алкініл, заміщений однією або більше гідроксильними групами, або ( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл.

[0031] (1-19) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-13) - (1-18) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Rk являє собою гідрокси, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкіл, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкіл, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $C_{1-3}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену,  $[N-((C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, (морфоліно) $C_{1-6}$  алкокси, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкокси, заміщений однією або більше гідроксильними групами, (карбоксі) $C_{2-8}$  алкініл,

(морфоліно) $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{2-8}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $[HO-((CH_2)_xO)_p]C_{2-8}$  алкініл,  $(C_{1-6}$  алкокси) $C_{2-8}$  алкініл, заміщений однією або більше гідроксильними групами, або  $(C_{1-3}$  алкокси)карбоніл.

(1-20) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-19) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки,

де  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  визначені в одному з наступних пунктів (1) - (3):

(1)  $R^1$  являє собою атом водню або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^4$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, або феніл; і

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

(2)  $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце; і

$R^4$  визначений вище; і

(3)  $R^1$  являє собою атом водню або лінійний  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^4$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце.

[0032] (1-21) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-3), (1-10) - (1-12), і (1-20) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  визначені в наступних пунктах (1) або (2):

(1)  $R^1$  вибирають з  $C_{1-6}$  алкілу;

$R^4$  являє собою необов'язково галогензаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або феніл; і

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл; або

(2)  $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце; і

$R^4$  визначений вище;

$R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений за допомогою Re;

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ , 3-6 членного гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкілоксильної групи, необов'язково заміщеної за допомогою необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу), групи  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ , групи  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ , групи  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ , групи  $-C(O)NR^{47}R^{48}$ , піридинілу, піролілу, групи  $-NR^{49}R^{50}$  і групи  $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ .

$R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з атома галогену, гідрокси, карбокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше гідрокси,  $(C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-6}$  алкокси, 3-6 членного гетероциклоалкілу, 5-6 членного гетероарилу і групи  $-NR^{39}R^{40}$ , де 3-6 членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, вибраними з оксо, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами),  $(C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкілу (де алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),  $C_{1-4}$  алкокси,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу,  $C_{1-4}$  алкілтіо, морфоліно,  $(C_{1-3}$  алкіл)сульфонілу і  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ .

Ag<sup>1</sup> являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc, і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і 5-6 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ; і

кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, групи  $-SO_2NR^{35}R^{36}$  (де  $R^{35}$  і  $R^{36}$ , кожен незалежно, вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу) і  $C_{1-4}$  алкілтіо.

[0033] (1-22) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-3), (1-5) - (1-7), (1-10) - (1-12), (1-20), і (1-21) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену,  $[N-((C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $(C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-6}$  алкокси ( $C_{1-4}$  алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),  $(C_{1-3}$  алкокси( $C_{1-4}$  алкокси)) $C_{1-4}$  алкокси, (карбокси) $C_{1-6}$  алкокси, (3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-6}$  алкокси (гетероциклоалкільний фрагмент необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з оксо, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкілу (алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),

$C_{1-4}$  алкокси, ( $C_{1-4}$  алкокси)карбонілу,  $C_{1-4}$  алкілтію, морфоліно, ( $C_{1-3}$  алкіл)сульфонілу, і (ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно)карбонілу),  $C_{1-4}$  алкокси, заміщеного групою  $-NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ , [N-(3-6 членний оксациклоалкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N, N-ди((гідроксі) $C_{1-4}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N-(( $C_{1-3}$  алкокси)карбонілу) $C_{1-3}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, (1,2,4-триазоліл) $C_{1-4}$  алкокси, [N-(гідроксі) $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N, N-ді(( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл)аміно] $C_{1-6}$  алкокси, [N, N-ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-6}$  алкокси, [N-[N-( $C_{1-4}$  алкіл)карбонілу-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N-[N-( $C_{1-4}$  алкіл)карбоніламіно] $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, групи  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ , групи  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщеного групою  $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщеного групою  $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ , групи  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ , групи  $-C(O)NR^{47}R^{48}$ , піридинілу, групи  $-NR^{49}R^{50}$ , групи  $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ , (3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{2-6}$  алкінілу (гетероциклоалкільний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше оксогрупами), [N-(( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{2-8}$  алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, 3-6 членного оксациклоалкілокси, або 4-6 членного азотовмісного гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкільний фрагмент необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з ( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкілу і  $C_{1-3}$  алкілу).

[0034] (1-23) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-3), (1-10) - (1-13), (1-20), і (1-21) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra;

від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

Ri являє собою атом галогену;

Rj являє собою атом галогену; і

Rk являє собою атом галогену, 3-6 членний гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкільний фрагмент включає один гетероатом, вибраний з O і N, і являє собою необов'язково заміщений за допомогою необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу), необов'язково  $R^{11}$ -заміщений  $C_{2-6}$  алкініл, необов'язково  $R^{12}$ -заміщений  $C_{1-6}$  алкокси, групу  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ , групу  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ , групу  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ , групу  $-C(O)NR^{47}R^{48}$ , групу  $-NR^{49}R^{50}$  або групу  $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ .

[0035] (1-24) Сполука за пунктом (1-21) або (1-23) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^{11}$  являє собою морфоліно;

$R^{12}$  вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу, що містить один або два гетероатоми, вибрані з O і N, ( $C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-6}$  алкокси або групи  $-NR^{39}R^{40}$ .

[0036] (1-25) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-13), (1-14), (1-17) і (1-23) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки,

де Rk являє собою [N-(( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, ( $C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-6}$  алкокси ( $C_{1-4}$  алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами), ( $C_{1-3}$  алкокси( $C_{1-4}$  алкокси)) $C_{1-4}$  алкокси, (карбоксі) $C_{1-6}$  алкокси, (3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-6}$  алкокси (гетероциклоалкільний фрагмент містить у собі від одного до трьох атомів, що вибирають з O або N, і необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з оксо, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами), ( $C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл (алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),  $C_{1-4}$  алкокси, ( $C_{1-4}$  алкокси)карбонілу,  $C_{1-4}$  алкілтію, морфоліно, ( $C_{1-3}$  алкіл)сульфонілу, і (ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно)карбонілу),  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ , [N-(3-6 членний оксациклоалкіл)-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N, N-ди((гідроксі) $C_{1-4}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N-(( $C_{1-3}$  алкокси)карбонілу) $C_{1-3}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, (1,2,4-триазоліл) $C_{1-4}$  алкокси, [N-(гідроксі) $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N, N-ді( $C_{1-3}$  алкокси( $C_{1-4}$  алкіл)аміно) $C_{1-6}$  алкокси, [N, N-ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-6}$  алкокси, [N-[N-( $C_{1-4}$  алкіл)карбонілу-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, [N-[N-( $C_{1-4}$  алкіл)карбоніламіно] $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{1-4}$  алкокси, групу  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ , групу  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$ ,  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений групою  $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ , групу  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ , групу  $-C(O)NR^{47}R^{48}$ , піридинілу, групу  $-NR^{49}R^{50}$ , групу  $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ , (3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{2-6}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше оксогрупами (гетероциклоалкільний фрагмент включає від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O і N), [N-(( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл-N-( $C_{1-3}$  алкіл)аміно] $C_{2-6}$  алкініл, 3-6 членний оксациклоалкілокси або 4-6

членний азотовмісний гетероциклоалкілокси (азотовмісний гетероциклоалкільний фрагмент необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з ( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкілу і  $C_{1-3}$  алкілу).

[0037] (1-26) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-3), (1-5), (1-7), (1-8), (1-10) - (1-20), і (1-21) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

5  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  визначені в наступних пунктах (1) або (2):

(1)  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^4$  являє собою необов'язково галогензаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або феніл; і

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл; або

10 (2)  $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце; і

$R^4$  визначений вище;

$R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re;

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

15 кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, необов'язково  $R^{11}$ -заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково  $R^{12}$ -заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

$R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу і  $-NR^{39}R^{40}$ ;

$R^{39}$  і  $R^{40}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково  $C_{1-6}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-6}$  алкілу;

20  $Ar^1$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і 5-6 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ; і

25 кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, групи  $-SO_2NR^{35}R^{36}$  (де  $R^{35}$  і  $R^{36}$ , кожен незалежно, вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу) і  $C_{1-4}$  алкілтію.

[0038] (1-27) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-26) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

30 Rb являє собою атом галогену;

Rc являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

35 Rd являє собою атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ , або 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

[0039] (1-28) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-12), (1-20), (1-21), (1-23), (1-26) і (1-27) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Re являє собою феніл необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

$R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з морфолінілу і групи  $-NR^{39}R^{40}$ ;

40  $R^4$  являє собою необов'язково галогензаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або феніл;

$Ar^1$  являє собою феніл, піридиніл або піримідиніл, де фенільна, піридинільна і піримідинільна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb являє собою атом галогену;

45 Rc являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

Rd являє собою атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, феніл, піридиніл або піримідиніл, де фенільна, піридинільна і піримідинільна групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

50 [0040] (1-29) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-4), (1-10) - (1-17), (1-20), (1-21), (1-23), і (1-26) - (1-28) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra;

від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

55 Ri являє собою атом галогену;

Rj являє собою атом галогену; і

Rk являє собою гідрокси,  $C_{2-6}$  алкініл, необов'язково заміщений замісником  $R^{11}$ , або  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщений замісником  $R^{12}$ .

60 [0041] (1-30) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-26) - (1-29) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з морфолінілу, [N-

((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] і [N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно].

[0042] (1-31) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-26) - (1-30) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup>, кожен незалежно, вибирають з морфолінілу, і [N-((метоксі)етил)-N-(метил)аміно].

5 [0043] (1-32) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-31) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце, і R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл.

[0044] (1-33) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-3), (1-5), (1-6), (1-10) - (1-12) і (1-20) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

10 R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце;

R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений Re;

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

15 кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену і C<sub>1-4</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>12</sup>;

кожен R<sup>12</sup> незалежно вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу і -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;

R<sup>39</sup> і R<sup>40</sup>, кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково C<sub>1-4</sub> алкоксизаміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу;

20 Ar<sup>1</sup> являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену, C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і 5-6 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>; і

25 кожен R<sup>14</sup> незалежно вибирають з атома галогену, ціано, C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і C<sub>1-4</sub> алкілтіо.

[0045] (1-34) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-33) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Rb являє собою атом галогену;

30 Rc являє собою атом галогену або C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

Rd являє собою атом галогену або 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>.

35 [0046] (1-35) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-34) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>3</sup> являє собою бензил, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra на бензольному кільці.

[0047] (1-36) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-35) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Ra вибирають з атома галогену, (морфоліно)C<sub>1-4</sub> алкокси, [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, [N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси.

40 [0048] (1-37) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-5), (1-10) - (1-16), (1-20), і (1-33) - (1-36) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra;

від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

45 Ri і Rj, кожний, являють собою незалежно атом галогену; і

Rk являє собою C<sub>1-4</sub> алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>12</sup>.

[0049] (1-38) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-13) - (1-18), (1-20), (1-25), (1-29) і (1-37) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

50 Rk являє собою атом галогену, (морфоліно)C<sub>1-4</sub> алкокси, [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, [N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси.

[0050] (1-39) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-6), (1-10) - (1-16), (1-20) - (1-23), (1-26), (1-33) - (1-35), (1-37) і (1-38) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Ar<sup>1</sup> являє собою феніл або піридиніл;

Rd являє собою піридиніл або піримідиніл;

55 R<sup>12</sup> вибирають з морфолінілу, [N-(2-(метоксі)етил)-N-(метил)аміно], [N, N-диметиламіно].

[0051] (1-40) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-39) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Rb являє собою атом галогену;

Rc являє собою атом галогену, метил або трифторметил;

60 Rd являє собою атом галогену, трифторметил, феніл, необов'язково заміщений одним-

трьома замісниками  $R^{14}$ , і 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений з одним-трьома замісниками  $R^{14}$ , де гетероарил містить у собі від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N.

[0052] (1-41) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-40) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^{14}$ , кожний, вибирають з метилу, трифторметилу, ціано, нітро, атома галогену, метокси, етоксиди, трифторметоксиди, метилтію, метоксикарбонілу і диметиламіносальфонілу.

[0053] (1-42) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-41) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

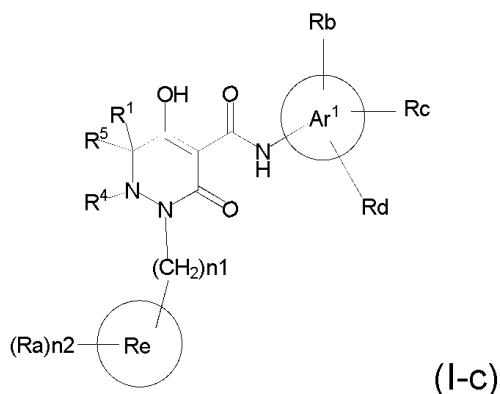
$R^{14}$ , кожний, вибирають з метилу, трифторметилу, ціано, атома хлору і метилтію.

[0054] (1-43) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-42) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$Ar^1$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, що містить у собі від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N, де феніл і гетероарил заміщені одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd.

[0055] (1-44) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-11), (1-20) - (1-22), (1-24), (1-26) - (1-28), (1-30) - (1-36), і (1-39) - (1-43) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де сполука представлена формулою (I-c);

[0056]



20

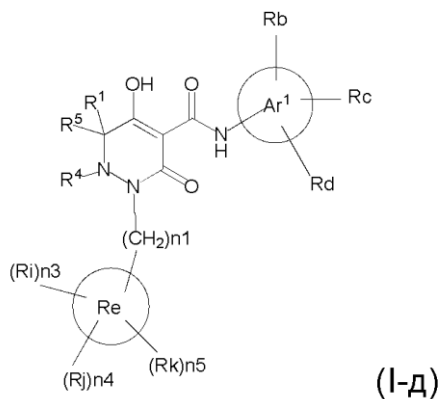
[0057] де  $n_1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4,  $n_2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 або більше,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Ar^1$ , Ra, Rb, Rc, Rd, Re визначені в будь-якому одному з пунктів (1-1) - (1-11), (1-20) - (1-22), (1-24), (1-26) - (1-28), (1-30) - (1-36), і (1-39) - (1-43).

[0058] (1-45) Сполука за пунктом (1-44) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $n_1$  являє собою 1, і  $n_2$  являє собою 3.

[0059] (1-46) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-13) - (1-20), (1-23) - (1-25), (1-29) - (1-32) і (1-37) - (1-43) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де сполука представлена формулою (I-d);

30

[0060]



[0061] де  $n_1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4,  $n_3$ ,  $n_4$  і  $n_5$  являє собою ціле число, незалежно вибране з 0 або 1, за умови, що щонайменше один з  $n_3$ ,  $n_4$  і  $n_5$  являє собою 1,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Ar^1$ , Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Ri, Rj, і Rk визначені в будь-якому одному з пунктів

(1-13) - (1-20), (1-23) - (1-25), (1-29) - (1-32), і (1-37) - (1-43).

[0062] (1-47) Сполука за пунктом (1-46) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де n1 являє собою 1.

5 [0063] (1-48) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-47) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Ar<sup>1</sup> являє собою 4-(трифторметил)-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(4-трифторметил-піримідин-5-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметил-піримідин-4-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-ціано-5-метил-піримідин-4-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(2-ціанопіридин-4-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(4-трифторметил-піримідин-5-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіримідин-4-іл)феніл або 4-хлор-2-(2-ціанопіридин-4-іл)феніл.

[0064] (1-49) Сполука, вибрана з наступних сполук:

15 (4aR)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;  
(4aR)-N-[2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід;

20 (4aR)-N-[2-(2-ціанопіридин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

6-[4-[(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]-гекс-5-інова кислота;

25 (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-(3-морфолін-4-ілпроп-1-ініл)феніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід;

30 (4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]пропокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]бутокс]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

35 (4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]гексокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід;

40 (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-(морфолін-4-ілметил)феніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-N-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1-[(3-хлор-2-фторфеніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід;

45 (3S)-3-третбутил-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

50 (3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-(6-метилсульфанілпіридин-3-іл)феніл]-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

55 (3S)-3-третбутил-N-[2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

6-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;

60 7-[(2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-



- (трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 6-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 4-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]бутанова кислота;
- 5-[2,3-[дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]пентанова кислота;
- 6-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]гексанова кислота;
- 7-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]-гептанова кислота;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[(2S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- (2S)-2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]етил-аміно]етандикарбонова кислота;
- 3-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]етил-аміно]глутарова кислота;
- 6-(2,3-дифтор-4-(2-(метил(оксетан-3-іл)аміно)етокси)-бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[метил(оксетан-3-іл)аміно]етокси]-феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 7-(2,3-дифтор-4-(2-(метил(оксетан-3-іл)аміно)етокси)-бензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 7-(4-(3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропокси)-2,3-дифторбензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 6-[[2,3-дифтор-4-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[4-[метил-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-пента-гідроксигексил]аміно]-4-оксобоутоксифеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-[метил-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]етоксі]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-етоксі]етоксі]етоксі]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]етил-аміно]етансульфонова кислота і
- 2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]етил-аміно]етансульфонова кислота

або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

[0065] (1-50) Сполука за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-49) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки для використання при профілактиці і/або лікуванні захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності.

[0066] (1-51) Інгібітор NaPi-IIb, що включає сполуку за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-49) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

[0067] (1-52) Інгібітор PiT-1, що включає сполуку за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-49) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

[0068] (1-53) Інгібітор PiT-2, що включає сполуку за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-49) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

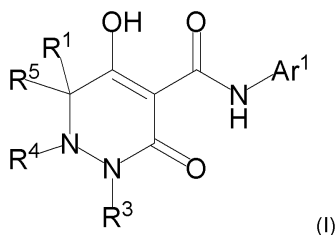
[0069] (1-54) Профілактичний і/або терапевтичний засіб для захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, де засіб включає сполуку за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-49) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки як активний інгредієнт.

[0070] (1-55) Спосіб профілактики і/або лікування захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким одним з пунктів (1-1) - (1-49) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки пацієнту.

[0071] Інший варіант здійснення даного винаходу пропонує наступні сполуки (2-1) - (2-26):

[0072] (2-1) Сполука, представлена формулою (I), або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки:

[0073]



[0074] де  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  визначені в одному з наступних пунктів (1) - (3):

(1)  $R^1$  являє собою атом водню або  $C_{1-10}$  алкіл;

$R^4$  являє собою атом водню,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R_f$ ,  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R_g$ , ( $C_{1-6}$  алкіл)карбоніл, ( $C_{6-10}$  арил)карбоніл, групу  $-C(O)NR^{37}R^{38}$ ,  $C_{3-7}$  циклоалкіл або 5-8 членний гетероциклоалкіл; і

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

(2)  $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце; і

$R^4$  визначений вище; і

(3)  $R^1$  являє собою атом водню або лінійний  $C_{1-10}$  алкіл;

$R^4$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками  $R^2$ ;

$R^3$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R_h$ , або  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений  $R_e$ ;

$R^{37}$  і  $R^{38}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-3}$  алкілу;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з  $C_{1-5}$  алкілу й атома галогену; і/або

два або більше замісники  $R^2$  на 5-8 членному насиченому гетероциклічному кільці можуть разом утворювати  $C_{1-5}$  алкілен, що зв'язує кільцеві атоми, до яких вони приєднані;

кожен  $R_h$  незалежно вибирають з атома галогену, ( $C_{1-4}$  алкокси)карбонілу і групи  $-(O(CH_2)_a)_b-$   $C_{1-4}$  алкокси (де  $a$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4, і  $b$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4);

$R_e$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R_a$ , або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R_a$ ;

кожен  $R_f$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, ціано, карбокси, ( $C_{1-6}$  алкокси)карбонілу,  $C_{1-6}$  алкокси і  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R_g$ ;

кожен  $R_g$  незалежно вибирають з атома галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкінілу і  $C_{1-6}$  алкокси, де

алкільна, алкінільна й алкоксильна групи, кожна незалежно, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з гідрокси і ціано;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, 3-10 членного гетероциклоалкілокси, C<sub>1-10</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>15</sup>, C<sub>2-10</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, і C<sub>1-4</sub> алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>13</sup>;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> і R<sup>15</sup>, кожен незалежно, вибирають з атома галогену, гідрокси, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH (де o і p, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4), C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, 3-10 членного гетероциклоалкілу, 5-10 членного гетероарилу і групи -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>, де 3-10 членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену і C<sub>1-4</sub> алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами);

Ar<sup>1</sup> являє собою C<sub>6-10</sub> арил або 5-10 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з необов'язково C<sub>1-4</sub> алкоксизаміщеного C<sub>1-5</sub> алкокси, атома галогену, C<sub>1-10</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, групи -SF<sub>5</sub>, ціано, гідрокси, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>;

кожен R<sup>14</sup> незалежно вибирають з атома галогену, оксо, ціано, нітро, C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, C<sub>1-4</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, (C<sub>1-6</sub> алкокси)карбонілу, групи -NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, групи -SO<sub>2</sub>NR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>, C<sub>1-4</sub> алкілтію і 5-10 членного гетероциклоалкілу;

R<sup>27</sup> і R<sup>28</sup>, кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбоніламіщеного C<sub>1-4</sub> алкілу;

R<sup>35</sup> і R<sup>36</sup>, кожен незалежно, вибирають з атома водню і C<sub>1-4</sub> алкілу; і

R<sup>39</sup> і R<sup>40</sup>, кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково C<sub>1-6</sub> алкоксизаміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу.

[0075] (2-2) Сполука за пунктом (2-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Rb являє собою необов'язково C<sub>1-4</sub> алкоксизаміщений C<sub>1-5</sub> алкокси або атом галогену;

Rc являє собою атом галогену, C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, або групу -SF<sub>5</sub>; і

Rd являє собою ціано, гідрокси, атом галогену, C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, C<sub>6-10</sub> арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>.

[0076] (2-3) Сполука за пунктом (2-1) або (2-2) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, нітро, ціано, (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбонілу, 3-6 членного гетероциклоалкілокси, C<sub>1-10</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>10</sup>, C<sub>2-10</sub> алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>11</sup>, C<sub>1-8</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>12</sup>, і C<sub>1-4</sub> алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>13</sup>;

кожен R<sup>10</sup> незалежно вибирають з карбокси, 3-6 членного гетероциклоалкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH;

кожен R<sup>11</sup> незалежно вибирають з гідрокси, карбокси, 5-6 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, групи -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH і C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами;

кожен R<sup>12</sup> незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбонілу, 3-6 членного гетероциклоалкілу, 5-6 членного гетероарилу і групи -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;

R<sup>13</sup> являє собою 5-6 членний гетероциклоалкіл; і

о і р, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4.

[0077] (2-4) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-3) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано,  $C_{1-6}$  алкілу, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкілу, (морфоліно) $C_{1-4}$  алкілу, (оксетаніл) $C_{1-4}$  алкілу,  $[HO-((CH_2)_O)_p]C_{1-6}$  алкілу,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{1-8}$  алкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $C_{1-3}$  алкокси, заміщеного одним або більше атомами галогену,  $[N-((C_{1-3} \text{ алкокси})C_{1-4} \text{ акіл})-N-(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $((C_{1-3} \text{ алкокси})\text{карбоніл})C_{1-3}$  алкокси, (морфоліно) $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, (3-6 членний оксациклоалкіл) $C_{1-4}$  алкокси, (піридиніл) $C_{1-4}$  алкокси, (піримідиніл) $C_{1-4}$  алкокси,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (карбоксі) $C_{2-6}$  алкінілу, (морфоліно) $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, (3-6 членний оксациклоалкіл) $C_{2-6}$  алкінілу, (піролідіно) $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами,  $C_{2-8}$  алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $[HO-((CH_2)_O)_p]C_{2-8}$  алкінілу,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{2-8}$  алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{3-6} \text{ циклоалкіл})C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{1-3} \text{ алкокси})\text{карбоніл}$ , (морфоліно) $C_{1-4}$  алкілтіо, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, і 3-6 членного оксациклоалкілокси.

[0078] (2-5) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-4) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, ціано,  $C_{1-3}$  алкілу, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкілу,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{1-8}$  алкілу, заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $C_{1-3}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $[N-((C_{1-3} \text{ алкокси})C_{1-4} \text{ акіл})-N-(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]C_{1-4}$  алкокси, (морфоліно) $C_{1-6}$  алкокси,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{1-8}$  алкокси, заміщеного однією або більше гідроксильними групами, (карбоксі) $C_{2-6}$  алкінілу, (морфоліно) $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{2-8}$  алкінілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $[HO-((CH_2)_O)_p]C_{2-8}$  алкінілу,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{2-8}$  алкінілу, заміщений однією або більше гідроксильними групами, і  $(C_{1-3} \text{ алкокси})\text{карбоніл}$ .

[0079] (2-6) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-5) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^3$  являє собою метил, заміщений за допомогою Re.

[0080] (2-7) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-6) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^3$  являє собою бензил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra на бензольному кільці.

[0081] (2-8) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-7) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^3$  являє собою бензил, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra на бензольному кільці.

[0082] (2-9) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1), (2-4) і (2-6) - (2-8) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками і Ra;

від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

Ri являє собою атом галогену або  $C_{1-3}$  алкокси;

Rj являє собою атом галогену, нітро або ціано; і

Rk являє собою гідрокси, атом галогену,  $(C_{1-4} \text{ алкокси})\text{карбоніл}$ , 5-10 членний гетероциклоалкілокси,  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-10}$  алкеніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{15}$ ,  $C_{2-10}$  алкініл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{12}$ , або  $C_{1-4}$  алкілтіо, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{13}$ .

[0083] (2-10) Сполука за пунктом (2-9) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Rk являє собою гідрокси, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкіл, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкіл,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $C_{1-3}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену,  $[N-((C_{1-3} \text{ алкокси})C_{1-4} \text{ акіл})-N-(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]C_{1-4}$  алкокси, (морфоліно) $C_{1-6}$  алкокси,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{1-8}$  алкокси, заміщений однією або більше гідроксильними групами, (карбоксі) $C_{2-8}$  алкініл, (морфоліно) $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{2-8}$  алкініл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами,  $[HO-((CH_2)_O)_p]C_{2-8}$  алкініл,  $(C_{1-6} \text{ алкокси})C_{2-8}$  алкініл, заміщений однією або більше гідроксильними групами, або  $(C_{1-3} \text{ алкокси})\text{карбоніл}$ .

[0084] (2-11) Сполука за пунктом (2-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  визначені в наступних пунктах (1) або (2):

(1)  $R^1$  являє собою атом водню або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^4$  являє собою атом водню,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Rf,  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Rg, ( $C_{1-6}$  алкіл)карбоніл, ( $C_{6-10}$  арил)карбоніл,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$ ,  $C_{3-7}$  циклоалкіл або 5-8 членний гетероциклоалкіл; і

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл; або

(2)  $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце; і

$R^4$  визначений вище;

$R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re;

Re являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, ціано, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ , і  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з 4-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, і групи  $-NR^{39}R^{40}$ , де замісники, кожен незалежно, вибирають з оксо, атома галогену і  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами);

Ar<sup>1</sup> являє собою  $C_{6-10}$  арил або 5-10 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, необов'язково  $C_{1-4}$  алкілзаміщеного 5-10 членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ; і

кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, групи  $-SO_2NR^{35}R^{36}$  і  $C_{1-4}$  алкілтію.

[0085] (2-12) Сполука за пунктом (2-11) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками.

[0086] (2-13) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) і (2-11) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  визначені в наступних пунктах (1) або (2):

(1)  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^4$  являє собою необов'язково галогензаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або феніл; і

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл; або

(2)  $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце; і

$R^4$  визначений вище;

$R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re;

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, необов'язково  $R^{11}$ -заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу і необов'язково  $R^{12}$ -заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

$R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу і  $-NR^{39}R^{40}$ ;

Ar<sup>1</sup> являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, фенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і 5-6 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ; і

кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, групи  $-SO_2NR^{35}R^{36}$  (де  $R^{35}$  і  $R^{36}$ , кожен незалежно, вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу) і  $C_{1-4}$  алкілтію.

[0087] (2-14) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-11) - (2-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Rb являє собою атом галогену;

Rc являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

Rd являє собою атом галогену, C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, або 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>.

[0088] (2-15) Сполука за пунктом (2-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup>, кожен незалежно, вибирають з морфолінілу і групи -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;

R<sup>4</sup> являє собою необов'язково галогензаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл або феніл;

10 Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, піридиніл або піримідиніл, де фенільна, піридинільна і піримідинільна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb являє собою атом галогену;

Rc являє собою атом галогену або C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

15 Rd являє собою атом галогену, C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, феніл, піридиніл або піримідиніл, де фенільна, піридинільна і піримідинільна групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками R<sup>14</sup>.

[0089] (2-16) Сполука за пунктом (2-15) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup>, кожен незалежно, вибирають з морфолінілу і [N-((метоксі)етил)-N-(метил)аміно].

[0090] (2-17) Сполука за пунктом (2-11) або (2-12) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup>, кожен незалежно, вибирають з морфолінілу, тіоморфолінілу, азетидинілу, піролідинілу, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанілу, 3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нонанілу, піперазинілу, піперидилу і [N-((метоксі)етил)-N-(метил)аміно].

25 [0091] (2-18) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-17) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> визначені в одному з наступних пунктів (1) - (3):

(1) R<sup>1</sup> являє собою атом водню, і R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожен незалежно, вибирають з C<sub>1-6</sub> алкілу;

30 (2) R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють C<sub>3-5</sub> насичене карбоциклічне кільце, і R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл; і

(3) R<sup>1</sup> являє собою лінійний C<sub>1-6</sub> алкіл, і

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють піролідинове кільце;

R<sup>3</sup> являє собою бензил, заміщений одним або більше замісниками Ra на бензольному кільці;

35 кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, (морфоліно)C<sub>2-6</sub> алкокси, (морфоліно)C<sub>1-6</sub> алкілу, (карбоксі)C<sub>2-6</sub> алкінілу, (C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і [N-((метоксі)етил)-N-(метил)аміно]етокси;

Ar<sup>1</sup> являє собою феніл або піримідил, де ці групи, кожна, заміщена одними-трьома групами,

40 кожна з яких незалежно вибрана з атома галогену, трифторметилу, піридинілу, заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, і піримідилу, заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>; і

кожен R<sup>14</sup> незалежно вибирають з метилу, ціано, трифторметилу і метилтію.

[0092] (2-19) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-18) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Ar<sup>1</sup> являє собою 4-(трифторметил)-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(4-трифторметилпіримідин-5-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметилпіримідин-4-іл)-феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(2-ціанопіридин-4-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(4-трифторметилпіримідин-5-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіримідин-4-іл)феніл або 4-хлор-2-(2-ціанопіридин-4-іл)-феніл.

[0093] (2-20) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-19) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

55 R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце;

R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений Re;

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

60 кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену і C<sub>1-4</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>12</sup>;

кожен  $R^{12}$  незалежно вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу і групи  $-NR^{39}R^{40}$ ,  
 $R^{39}$  і  $R^{40}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково  $C_{1-4}$   
 алкоксизаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу;

5  $Ar^1$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи,  
 кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково  
 заміщеного одним або більше атомами галогену, і 5-6 членного гетероарила, необов'язково  
 заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ; і

10 кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково  
 заміщеного одним або більше атомами галогену, і  $C_{1-4}$  алкілію.

[0094] (2-21) Сполука за пунктом (2-20) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі  
 сполуки, де

Rb являє собою атом галогену;

15 Rc являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше  
 атомами галогену; і

Rd вибирають з атома галогену і 5-6 членного гетероарила, необов'язково заміщеного  
 одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

[0095] (2-22) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1), (2-20) і (2-21) або її сіль, або  
 сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

20 Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ra;  
 від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два  
 замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

Ri і Rj, кожний, являє собою незалежно атом галогену; і

Rk являє собою  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{12}$ .

25 [0096] (2-23) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-20) - (2-22) або її сіль, або сольват  
 сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^3$  являє собою бензил, де бензильна група необов'язково  
 заміщена одним-трьома замісниками Ra.

[0097] (2-24) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-20) - (2-23) або її сіль, або сольват  
 сполуки або сольват солі сполуки, де

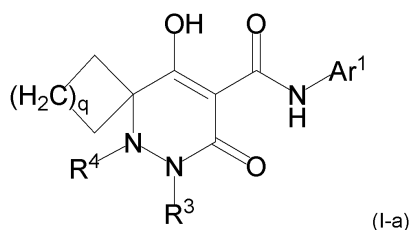
30  $Ar^1$  являє собою феніл або піридиніл;

Rd являє собою піридиніл або піримідиніл; і

$R^{12}$  являє собою морфолініл або [N-((метоксі)етил)-N-(метил)аміно].

[0098] (2-25) Сполука за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-24) або її сіль, або сольват  
 сполуки або сольват солі сполуки, де сполука представлена формулою I-a:

35 [0099]



[0100] де k являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 до 3, і  $R^3$ ,  $R^4$  і  $Ar^1$  визначені  
 вище в будь-якому з пунктів (2-1) - (2-24).

[0101] (2-26) Сполука, вибрана з наступних сполук:

40 (4aR)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-  
 (трифторметил)піримідин-4-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-N-[2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-  
 морфолін-4-ілетокси)феніл]-метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-  
 піридазин-3-карбоксамід;

45 (4aR)-N-[2-(2-ціанопіридин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-  
 ілетокси)феніл]-метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-  
 карбоксамід;

6-[4-[[4aR)-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-  
 4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]-гекс-  
 5-інова кислота;

50 (4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-(3-морфолін-4-ілпроп-1-інілфеніл)-метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-  
 N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-  
 піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]пропокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]бутокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]гексокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(4aR)-N-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1-[(3-хлор-2-фторфеніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід;

(3S)-3-третбутил-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-(6-метилсульфаніл)піридин-3-іл]феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

(3S)-3-третбутил-N-[2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;

6-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;

7-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;

6-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід і

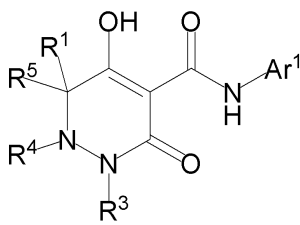
7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

[0102] Інший варіант здійснення даного винаходу пропонує наступні сполуки (3-1) - (3-13):

[0103] (3-1) Сполука, представлена формулою (I), або її сіль або сольват сполуки або сольват солі сполуки:

[0104]



[0105] де

R<sup>1</sup> являє собою атом водню або C<sub>1-10</sub> алкіл;

R<sup>4</sup> являє собою атом водню, C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sub>f</sub>, C<sub>6-10</sub> арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sub>g</sub>, (C<sub>1-6</sub> алкіл)карбоніл, (C<sub>6-10</sub> арил)карбоніл, -C(O)NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл або 5-8 членний гетероциклоалкіл;



- $R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл; або  
 $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, можуть утворювати  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце; або  
 $R^4$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, де 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками  $R^2$ ;
- $R^3$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Rh, або  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re;  
 $R^{37}$  і  $R^{38}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-3}$  алкілу;  
кожен  $R^2$  незалежно вибирають з  $C_{1-5}$  алкілу й атома галогену; і/або  
два або більше замісники  $R^2$  на 5-8 членному насиченому гетероциклічному кільці можуть разом утворювати  $C_{1-5}$  алкілен, що зв'язує кільцеві атоми, до яких вони приєднані;  
кожен Rh незалежно вибирають з атома галогену,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу і  $-(O(CH_2)_a)_b-C_{1-4}$  алкокси (де а являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4, і b являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4);
- Re являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra, або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;  
кожен Rf незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, ціано, карбокси,  $(C_{1-6}$  алкокси)карбонілу,  $C_{1-6}$  алкокси і  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками Rg;  
кожен Rg незалежно вибирають з атома галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкінілу і  $C_{1-6}$  алкокси, де алкільна, алкінільна й алкоксильна групи, кожна незалежно, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з гідрокси і ціано;  
кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, 5-10 членного гетероциклоалкілокси,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-10}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{15}$ ,  $C_{2-10}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ , і  $C_{1-4}$  алкілтіо, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{13}$ ;
- замісники  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{15}$ , кожен незалежно, вибирають з атома галогену, гідрокси, карбокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, групи  $-(O(CH_2)_o)_p-OH$  (де o і p, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4),  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, 4-10 членного гетероциклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу, де 4-10 членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену і  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами);
- $Ar^1$  являє собою  $C_{6-10}$  арил або 5-10 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьма замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;
- Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-5}$  алкокси, атома галогену,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, групи  $-SF_5$ , ціано, гідрокси, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ;
- кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, оксо, ціано, нітро,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $(C_{1-6}$  алкокси)карбонілу,  $-NR^{27}R^{28}$ ,  $-SO_2NR^{35}R^{36}$ ,  $C_{1-4}$  алкілтіо і 5-10 членного гетероциклоалкілу;
- $R^{27}$  і  $R^{28}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілзаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу; і  
 $R^{35}$  і  $R^{36}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу.
- [0106] (3-2) Сполука за пунктом (3-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^1$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл.
- [0107] (3-3) Сполука за пунктом (3-1) або (3-2) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  
Rb являє собою необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщений  $C_{1-5}$  алкокси або атом галогену;  
Rc являє собою атом галогену,  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, або групу  $-SF_5$ ; і  
Rd вибирають з ціано, гідрокси, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним

або більше атомами галогену, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , або 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

5 [0108] (3-4) Сполука за будь-яким одним з пунктів (3-1) - (3-3) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, нітро, ціано, ( $C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, 5-6 членного гетероциклоалкілокси,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-10}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ , і  $C_{1-4}$  алкілтіо, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{13}$ ;

кожен  $R^{10}$  незалежно вибирають з карбокси, 5-6 членного гетероциклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і групи  $-(O(CH_2)_p-OH)$ ;

10 кожен  $R^{11}$  незалежно вибирають з гідрокси, карбокси, 5-6 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, групи  $-(O(CH_2)_p-OH)$ , і  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами;

кожен  $R^{12}$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, ( $C_{1-3}$  алкокси)карбонілу, 5-6 членного гетероциклоалкілу і 5-6 членного гетероарилу;

кожен  $R^{13}$  незалежно вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу; і

о і р, кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4.

[0109] (3-5) Сполука за будь-яким одним з пунктів (3-1) - (3-4) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

25  $R^1$  вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу;

$R^3$  вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу, заміщеного Re;

Re вибирають з  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками Ra;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену і необов'язково  $R^{12}$ -заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

30  $R^4$  вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу;

$R^5$  вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу; або

з  $R^1$ ,  $R^4$ , і  $R^5$ ,  $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце, або  $R^4$  і  $R^5$  разом з атомом азоту і вуглецевим атомом, до яких вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце;

35  $Ag^1$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, де арильна група заміщена двома замісниками, вибраними з Rc і Rd;

Rc являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену;

Rd являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше  $C_{1-4}$  алкільними групами, і 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ ;

$R^{12}$  являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл; і

$R^{14}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену.

[0110] (3-6) Сполука за пунктом (3-1) або (3-2) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

45  $R^1$  являє собою атом водню або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re;

Re являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

50 кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, ціано, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-6}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ , і  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з 4-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, де замісники, кожен незалежно, вибирають з оксо, атома галогену і  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами);

55  $R^4$  являє собою атом водню,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Rf,  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Rg, ( $C_{1-6}$  алкіл)карбоніл, ( $C_{6-10}$  арил)карбоніл,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$ ,  $C_{3-7}$  циклоалкіл або 5-8 членний гетероциклоалкіл;

60

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл; або  
 $R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, можуть утворювати  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце;

5  $Ar^1$  являє собою  $C_{6-10}$  арил або 5-10 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, необов'язково  $C_{1-4}$  алкілзаміщеного 5-10 членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і 5-10 членного гетероарила, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ; і

10 кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-SO_2NR^{35}R^{36}$  і  $C_{1-4}$  алкілтію.

[0111] (3-7) Сполука за будь-яким одним з пунктів (3-1), (3-2) і (3-6) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

15  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re;

Re являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, необов'язково  $R^{11}$ -заміщеного  $C_{2-6}$  алкінілу, і необов'язково  $R^{12}$ -заміщеного  $C_{1-6}$  алкокси;

20  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з 5-10 членного гетероциклоалкілу;

$R^4$  являє собою необов'язково галогензаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або  $C_{6-10}$  арил;

$R^5$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл; або

$R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, можуть утворювати  $C_{3-6}$  насичене карбоциклічне кільце;

25  $Ar^1$  являє собою  $C_{6-10}$  арил або 5-10 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb, Rc і Rd, кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і 5-10 членного гетероарила, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ; і

30 кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-SO_2NR^{35}R^{36}$  (де  $R^{35}$  і  $R^{36}$ , кожен незалежно, вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу) і  $C_{1-4}$  алкілтію.

[0112] (3-8) Сполука за пунктом (3-7) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

35 Rb являє собою атом галогену;

Rc являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

40 Rd являє собою атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену,  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ , або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

[0113] (3-9) Сполука за пунктом (3-7) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

45 Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

$R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожний, являє собою незалежно морфолініл;

$R^4$  являє собою необов'язково галогензаміщений  $C_{1-4}$  алкіл або феніл;

$Ar^1$  являє собою феніл, піридиніл або піримідиніл, де фенільна, піридинільна і піримідинільна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

50 Rb являє собою атом галогену;

Rc являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

55 Rd являє собою атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, феніл, піридиніл або піримідиніл, де фенільна, піридинільна і піримідинільна групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

[0114] (3-10) Сполука за пунктом (3-6) або (3-7) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен незалежно, вибирають з морфолінілу, тіоморфолінілу, азетидинілу, піролідинілу, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанілу, 3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нонанілу, піперазинілу і піперидилу.

60 [0115] (3-11) Сполука за будь-яким одним з пунктів (3-1) - (3-10) або її сіль, або сольват

сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^3$  являє собою бензил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra на бензольному кільці.

[0116] (3-12) Сполука за пунктом (3-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

5  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, і  $R^4$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють піролідинове кільце; або

$R^1$  являє собою атом водню, і  $R^4$  і  $R^5$ , кожен незалежно, вибирають з  $C_{1-6}$  алкілу; або

$R^1$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{3-5}$  насичене карбоциклічне кільце, і  $R^4$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл;

10  $R^3$  являє собою бензил, заміщений одним або більше замісниками Ra на бензольному кільці;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену, (морфоліно) $C_{2-6}$  алкокси, (морфоліно) $C_{1-6}$  алкілу, (карбоксі) $C_{2-6}$  алкінілу і (C<sub>1-6</sub> алкокси) $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами;

15  $Ag^1$  являє собою феніл або піримідил, де ці групи, кожна, заміщена одними-трьма групами, кожна з яких незалежно вибирають з атома галогену, трифторметилу, піридинілу, заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ , і піримідилу, заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14}$ ;

і кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з метилу, ціано, трифторметилу і метилтію.

20 [0117] (3-13) Сполука за будь-яким одним з пунктів (3-1) - (3-11) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Ag^1$  являє собою 4-(трифторметил)-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(4-трифторметилпіримідин-5-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметилпіримідин-4-іл)-феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(2-ціанопіридин-4-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(4-трифторметилпіримідин-5-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіримідин-4-іл)феніл або 4-хлор-2-(2-ціанопіридин-4-іл)-феніл.

30 [0118] Альтернативний аспект даного винаходу пропонує лікарський препарат, що включає сполуку за будь-яким з пунктів (2-1) - (2-26) і (3-1) - (3-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

[0119] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує фармацевтичну композицію, що включає сполуку за будь-яким з пунктів (2-1) - (2-26) і (3-1) - (3-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

35 [0120] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує сполуку за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-26) і (3-1) - (3-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки для використання при профілактиці і/або лікуванні захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності.

40 [0121] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує інгібітор NaPi-IIb, що включає сполуку за будь-яким одним з пунктів (2-1) - (2-26) і (3-1) - (3-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

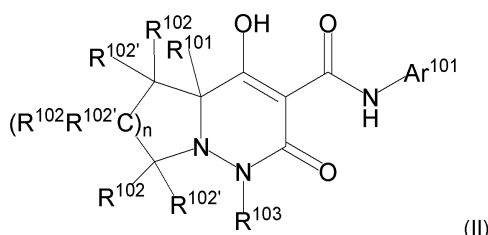
45 [0122] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує профілактичний і/або терапевтичний засіб для захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, де засіб включає сполуку за будь-яким з пунктів (2-1) - (2-26) і (3-1) - (3-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки як активний інгредієнт.

50 [0123] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує спосіб профілактики і/або лікування захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів (2-1) - (2-26) і (3-1) - (3-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки пацієнту.

[0124] Відповідно до одного варіанта здійснення сполуки, представленої формулою (I), де  $R^4$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, пропонується наступна сполука (4-1):

55 [0125] (4-1) Сполука, представлена формулою (II), або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки:

[0126]



(II)

- [0127] де  $R^{101}$  вибирають з атома водню і лінійного  $C_{1-10}$  алкілу;  
 $R^{102}$  може бути однаковим або різним і, кожен незалежно, вибирають з атома водню,  $C_{1-5}$  алкілу й атома галогену; або
- 5 два  $R^{102}$  фрагменти, з'єднані з різними вуглецевими атомами, можуть разом утворювати  $C_{1-5}$  алкілен, що зв'язує вуглецеві атоми;  
 $R^{102'}$  може бути однаковим або різним і, кожен незалежно, вибирають з атома водню,  $C_{1-5}$  алкілу й атома галогену;
- 10  $n$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4;  
 $R^{103}$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R_w$ , або  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений одним або більше замісниками  $R_x$ ;  
кожен  $R_w$  незалежно вибирають з атома галогену,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу і групи  $-(O(CH_2)_a)_b$ - $C_{1-4}$  алкокси (де  $a$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4, і  $b$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4);
- 15 кожен  $R_x$  незалежно вибирають з  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R_y$ , і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R_y$ ;  
кожен  $R_y$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, 5-10 членного гетероциклоалкілокси,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{110}$ ,  $C_{2-10}$  алкенілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{115}$ ,  $C_{2-10}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{111}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{112}$ , і  $C_{1-4}$  алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{113}$ ;
- 20  $R^{110}$ ,  $R^{111}$ ,  $R^{112}$ ,  $R^{113}$  і  $R^{115}$ , кожен незалежно, вибирають з атома галогену, гідрокси, карбокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, групи  $-(O(CH_2)_o)_p$ -OH (де  $o$  і  $p$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4),  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами, і 5-10 членного гетероарилу;
- 25  $Ar^{101}$  являє собою  $C_{6-10}$  арил або 5-10 членний гетероарил, де  $C_{6-10}$  арильна і 5-10 членна гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьма замісниками, вибраними з  $Rz^1$ ,  $Rz^2$  і  $Rz^3$ ;  
 $Rz^1$ ,  $Rz^2$  і  $Rz^3$ , кожен незалежно, вибирають з необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-5}$  алкокси, атома галогену,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, групи  $-SF_5$ , ціано, гідрокси, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{114}$ ,  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{114}$ , і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{114}$ ; і
- 30 кожен  $R^{114}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано, нітро,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $(C_{1-6}$  алкокси)карбонілу, групи  $-NR^{127}R^{128}$  (де  $R^{127}$  і  $R^{128}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково  $(C_{1-4}$  алкокси)карбоніламіщеного  $C_{1-4}$  алкілу), групи  $-SO_2NR^{135}R^{136}$  (де  $R^{135}$  і  $R^{136}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу),  $C_{1-4}$  алкілтію і 5-10 членного гетероциклоалкілу.
- 35 [0128] Відповідно до іншого варіанта здійснення, даний винахід пропонує наступні сполуки (4-2) - (4-12), представлені формулою (II).
- [0129] (4-2) Сполука за пунктом (4-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де
- 40  $Rz^1$  являє собою необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщений  $C_{1-5}$  алкокси або атом галогену;  
 $Rz^2$  являє собою атом галогену,  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, і групу  $-SF_5$ ; і
- 45  $Rz^3$  являє собою ціано, гідрокси, атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним

або більше замісниками  $R^{114}$ ,  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{114}$ , або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{114}$ .

[0130] (4-3) Сполука за пунктом (4-1) або (4-2) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Rz^3$  являє собою ціано, гідрокси, атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, феніл, і 5-6 членний гетероарил, де феніл і 5-6 членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома замісниками  $R^{114}$ .

[0131] (4-4) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-3) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^{101}$  являє собою атом водню або лінійний  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^{102}$  може бути однаковим або різним і, кожен незалежно, вибирають з атома водню,  $C_{1-3}$  алкілу й атома галогену;

$R^{102}$  може бути однаковим або різним і, кожен незалежно, вибирають з атома водню,  $C_{1-3}$  алкілу й атома галогену;

$n$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3;

$Rx$  незалежно вибирають з  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $Ry$ , і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $Ry$ ;

$Ry$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано,  $(C_{1-3}$  алкокси)карбонілу, 5-10 членного гетероциклоалкілокси,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{110}$ ,  $C_{2-10}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{111}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{112}$ , і  $C_{1-3}$  алкілтію, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{113}$ ;

$R^{110}$  незалежно вибирають з карбоксилу, 5-10 членного гетероциклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і групи  $-(O(CH_2)_o)_p-OH$  (де  $o$  і  $p$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4);

$R^{111}$  незалежно вибирають з гідрокси, карбокси, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, групи  $-(O(CH_2)_o)_p-OH$  (де  $o$  і  $p$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4) і  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами;

$R^{112}$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами,  $(C_{1-3}$  алкокси)карбонілу, 5-10 членного гетероциклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу;

$R^{113}$  незалежно вибирають з 5-10 членного гетероциклоалкілу;

$Rz^1$  вибирають з необов'язково  $C_{1-3}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-4}$  алкокси й атома галогену; і

$R^{114}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано, нітро,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $(C_{1-6}$  алкокси)карбонілу, групи  $-NR^{127}R^{128}$  (де  $R^{127}$  і  $R^{128}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково  $(C_{1-3}$  алкокси)карбоніламіщеного  $C_{1-4}$  алкілу), групи  $-SO_2NR^{135}R^{136}$  (де  $R^{135}$  і  $R^{136}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-3}$  алкілу),  $C_{1-3}$  алкілтію і 5-10 членного гетероциклоалкілу.

[0132] (4-5) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-4) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Rx$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $Ry$ .

[0133] (4-6) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-5) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$Ar^{101}$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена за допомогою  $Rz^1$ ,  $Rz^2$  і/або  $Rz^3$ ;

$Rz^1$  являє собою атом галогену або необов'язково  $C_{1-3}$  алкоксизаміщений  $C_{1-4}$  алкокси;

$Rz^2$  являє собою атом галогену або  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

$Rz^3$  являє собою 5-6 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{114}$ , феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{114}$ , або 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{114}$ .

[0134] (4-7) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-6) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$Ar^{101}$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з  $Rz^1$ ,  $Rz^2$  і  $Rz^3$ ;

$Rz^1$  являє собою атом галогену;

$Rz^2$  вибирають з атома галогену,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і групи  $-SF_5$ ; і

$Rz^3$  являє собою ціано, гідрокси або атом галогену.

[0135] (4-8) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-7) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Rz^3$  являє собою феніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл або хінолініл, де ці групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками  $R^{114}$ .

[0136] (4-9) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-8) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де кожен  $R^{114}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано, нітро,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, ( $C_{1-6}$  алкокси)карбонілу, групи -  $NR^{127}R^{128}$  (кожен  $R^{127}$  і  $R^{128}$  незалежно вибирають з атома водню, і  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою ( $C_{1-4}$  алкокси)карбонілу, групи  $-SO_2NR^{135}R^{136}$  (кожен  $R^{135}$  і  $R^{136}$  незалежно вибирають з атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу) і  $C_{1-4}$  алкілтію.

[0137] (4-10) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-9) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{101}$  являє собою лінійний  $C_{1-6}$  алкіл.

[0138] (4-11) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{102}$  і  $R^{102}$  являють собою атом водню.

[0139] (4-12) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-11) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^{101}$  являє собою лінійний  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^{102}$  і  $R^{102}$  являють собою атом водню;

$R^{103}$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений за допомогою Rx;

Rx являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ry;

кожен Ry незалежно вибирають з атома галогену і  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного за допомогою  $R^{112}$ ;

$R^{112}$  являє собою 5-6 членний гетероциклоалкіл;

$Ar^{101}$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з  $Rz^1$ ,  $Rz^2$  і  $Rz^3$ ;

$Rz^1$  являє собою необов'язково  $C_{1-3}$  алкоксизаміщений  $C_{1-4}$  алкокси або атом галогену;

$Rz^2$  являє собою атом галогену або  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену;

$Rz^3$  являє собою 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{114}$ ; і

кожен  $R^{114}$  вибирають незалежно з  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену.

[0140] (4-13) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-12) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Rz^3$  заміщений одним або двома замісниками  $R^{114}$ .

[0141] (4-14) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-13) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{110}$ ,  $R^{111}$ ,  $R^{112}$ ,  $R^{113}$  і  $R^{115}$ , кожен незалежно, вибирають з тетрагідрофуранілу, піролідинілу, морфолінілу, циклопентилу і піридинілу.

[0142] (4-15) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-14) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{103}$  являє собою бензил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ry на бензольному кільці.

[0143] (4-16) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-15) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{103}$  являє собою бензил, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками Ry на бензольному кільці.

[0144] (4-17) Сполука за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-16) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де від одного до трьох замісників Ry являють собою один замісник, вибраний з  $Ri$ ",  $Rj$ " і  $Rk$ ", два замісники, вибрані з комбінації  $Ri$ " і  $Rj$ ",  $Ri$ " і  $Rk$ ", і  $Rj$ " і  $Rk$ ", або три замісники  $Ri$ ",  $Rj$ " і  $Rk$ ";

$Ri$ " являє собою атом галогену або  $C_{1-3}$  алкокси;

$Rj$ " являє собою атом галогену, нітро або ціано; і

$Rk$ " являє собою гідрокси, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкіл, (карбоксі) $C_{1-8}$  алкіл, (морфоліно) $C_{1-4}$  алкіл, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкіл, (алкокси необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами), (5-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-6}$  алкокси,  $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{1-6}$  алкіл, (карбоксі) $C_{2-6}$  алкініл, (3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{2-6}$  алкініл (гетероциклоалкільний фрагмент необов'язково заміщений за допомогою оксо),  $C_{1-3}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену,  $C_{1-6}$  алкокси, заміщений однією або більше гідроксильними групами, (( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл) $C_{1-3}$  алкокси, (піридиніл) $C_{1-4}$  алкокси, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{1-8}$  алкокси ( $C_{1-6}$  алкокси необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),

необов'язково гідрокси-заміщений  $C_{2-8}$  алкініл, ( $C_{3-6}$  циклоалкіл) $C_{2-6}$  алкініл (циклоалкіл необов'язково заміщений гідроксильною групою),  $[HO-((CH_2)_oO)_p]C_{2-8}$  алкініл, ( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{2-8}$  алкініл (алкокси необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами), (морфоліно) $C_{1-4}$  алкілтіо, 3-6 членний оксациклоалкілокси або ( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл.

5 [0145] Альтернативний варіант здійснення даного винаходу пропонує наступні сполуки (5-1) - (5-12), представлені формулою (I):

[0146] (5-1) Сполука за пунктом (1-1), (2-1) або (3-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$R^1$  являє собою атом водню або лінійний  $C_{1-10}$  алкіл; і

10  $R^4$  і  $R^5$  разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками  $R^2$ .

[0147] (5-2) Сполука за пунктом (5-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

15  $Rb$  являє собою необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщений  $C_{1-5}$  алкокси або атом галогену; і/або

$Rc$  являє собою атом галогену,  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, або групу  $-SF_5$ ; і/або

20  $Rd$  являє собою ціано, гідрокси, атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ ,  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ , або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$ .

[0148] (5-3) Сполука за пунктом (5-1) або (5-2) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

25  $R^1$  являє собою атом водню або лінійний  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^2$  може бути однаковим або різним і, кожен незалежно, вибирають з  $C_{1-3}$  алкілу й атома галогену;

$Re$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $Ra$ , або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $Ra$ ;

30 кожен  $Ra$  незалежно вибирають з атома галогену, гідрокси, нітро, ціано, ( $C_{1-3}$  алкокси)карбонілу, 5-10 членного гетероциклоалкілокси,  $C_{1-10}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-10}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12}$ , і  $C_{1-3}$  алкілтіо, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{13}$ ;

35 кожен  $R^{10}$  незалежно вибирають з карбоксилу, 5-10 членного гетероциклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, і групи  $-(O(CH_2)_o)_p-OH$  (де  $o$  і  $p$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4);

40 кожен  $R^{11}$  незалежно вибирають з гідрокси, карбокси, 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше оксогрупами,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, групи  $-(O(CH_2)_o)_p-OH$  (де  $o$  і  $p$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4) і  $C_{3-6}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами;

45 кожен  $R^{12}$  вибирають з атома галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного однією або більше гідроксильними групами, ( $C_{1-3}$  алкокси)карбонілу, 5-10 членного гетероциклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу;

кожен  $R^{13}$  незалежно вибирають з 5-10 членного гетероциклоалкілу;

$Rb$  являє собою необов'язково  $C_{1-3}$  алкоксизаміщений  $C_{1-4}$  алкокси або атом галогену; і

50 кожен  $R^{14}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано, нітро,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, ( $C_{1-6}$  алкокси)карбонілу, групи  $-NR^{27}R^{28}$  (де  $R^{27}$  і  $R^{28}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково ( $C_{1-3}$  алкокси)карбонілазаміщеного  $C_{1-4}$  алкілу), групи  $-SO_2NR^{35}R^{36}$  (де  $R^{35}$  і  $R^{36}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-3}$  алкілу),  $C_{1-3}$  алкілтіо і 5-10 членного гетероциклоалкілу.

55 [0149] (5-4) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-3) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Re$  вибирають з  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $Ra$ .

[0150] (5-5) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-4) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

60  $Ag^1$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи,



кожна, необов'язково заміщена за допомогою Rb, Rc і/або Rd;

Rb являє собою атом галогену або необов'язково C<sub>1-3</sub> алкоксизаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси; і/або

Rc являє собою атом галогену або C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і/або

5 Rd являє собою 5-6 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, або 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>.

[0151] (5-6) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-5) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

10 Ar<sup>1</sup> являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb являє собою атом галогену;

Rc являє собою атом галогену, C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, або групу -SF<sub>5</sub>; і

15 Rd являє собою ціано, гідрокси або атом галогену.

[0152] (5-7) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-6) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де Rd являє собою феніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл або хінолініл, де ці групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками R<sup>14</sup>.

20 [0153] (5-8) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-7) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>1</sup> являє собою лінійний C<sub>1-6</sub> алкіл.

[0154] (5-9) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-8) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>2</sup> являє собою атом водню.

[0155] (5-10) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-9) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

25 R<sup>1</sup> являє собою лінійний C<sub>1-6</sub> алкіл;

R<sup>2</sup> являє собою атом водню;

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений Re;

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra;

кожен Ra незалежно вибирають з атома галогену і необов'язково R<sup>12</sup>-заміщеного C<sub>1-8</sub> алкокси;

кожен R<sup>12</sup> незалежно вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу;

Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з Rb, Rc і Rd;

Rb являє собою необов'язково C<sub>1-3</sub> алкоксизаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси й атом галогену; і/або

35 Rc являє собою атом галогену або C<sub>1-10</sub> алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і/або

Rd являє собою 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>; і

кожен R<sup>14</sup> незалежно вибирають з C<sub>1-4</sub> алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену.

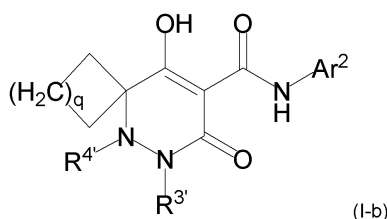
40 [0156] (5-11) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> і R<sup>15</sup>, кожен незалежно, вибирають з тетрагідрофуранілу, піролідинілу, морфолінілу, циклопентилу і піридинілу.

45 [0157] (5-12) Сполука за будь-яким одним з пунктів (5-1) - (5-11) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де R<sup>3</sup> являє собою бензил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra на бензольному кільці.

[0158] Альтернативний варіант здійснення даного винаходу пропонує наступні сполуки (6-1) - (6-10), представлені формулою (I):

[0159] (6-1) Сполука, представлена формулою I-b або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки:

[0160]



[0161] де

$R^{4'}$  вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу;

$k$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 до 3;

$R^{3'}$  вибирають з  $C_{1-4}$  алкілу, заміщеного  $Re''$ ;

$Re''$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, де арильна група необов'язково заміщена одним-трьома

5 замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12'}$ , 4-6 членний гетероциклоалкілокси (гетероциклоалкілоксильна група необов'язково заміщена необов'язково заміщеним  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеним  $C_{1-4}$  алкілом), групу  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41'}R^{42'}$  (де  $q1$  представляє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4, і  $q2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 6), групу  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43'}R^{44'}$  (де  $r1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4, і  $r2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4), групу  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45'}-C(O)R^{46'}$  (де  $s1$  і  $s2$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 4), групу  $-C(O)NR^{47'}R^{48'}$ , піридиніл, піроліл, групу  $-NR^{49'}R^{50'}$  і групу  $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51'}R^{52'}$  (де  $y1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4, і  $y2$  являє собою ціле число, вибране в

15 діапазоні від 1 до 4);  
кожен  $R^{12'}$  незалежно вибирають з ( $C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-6}$  алкокси, 5-6 членного гетероциклоалкілу і групи  $-NR^{39'}R^{40'}$ , де 5-6 членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з оксо, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу (де алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами), ( $C_{1-4}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкілу (де алкоксильний фрагмент необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами),  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонілу,  $C_{1-4}$  алкілтію, морфоліно, ( $C_{1-3}$  алкіл)сульфонілу і  $-C(O)NR^{53'}R^{54'}$ ;

$R^{39'}$  вибирають з атома водню і необов'язково  $C_{1-6}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-6}$  алкілу;

$R^{40'}$  незалежно вибирають з атома водню, необов'язково  $C_{1-6}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,

25  $((C_{1-4}$  алкокси)карбоніл) $C_{1-6}$  алкілу, гідроксизаміщеного  $C_{1-6}$  алкілу, групи  $-(CH_2)_u-NR^{55'}R^{56'}$  (де  $u$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4), групи  $-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57'})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57'}$  (де  $v1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 до 2, і  $v2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3), групи  $-(CH_2)_w-SO_3H$  (де  $w$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4), групи  $-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$  (де  $x1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 до 2, і  $x2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3), 3-6 членного оксациклоалкілу і групи  $-(CH_2)_{t1}-O-(CH_2)_{t2}-C(O)NR^{58'}R^{59'}$  (де  $t1$  і  $t2$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3);

$R^{41'}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{42'}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами, або ( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{43'}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{44'}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами, де

$R^{43'}$  і  $R^{44'}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфоліно;

$R^{45'}$  являє собою атом водню і  $C_{1-3}$  алкіл;

40  $R^{46'}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами;

$R^{47'}$  являє собою  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{48'}$  являє собою ( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{49'}$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{50'}$  являє собою  $-(CH_2)_z-NR^{60'}R^{61'}$  ( $z$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4),

45  $R^{60'}$  являє собою атом водню і  $C_{1-4}$  алкіл, і  $R^{61'}$  являє собою ( $C_{1-3}$  алкокси) $C_{1-4}$  алкіл, або  $R^{60'}$  і  $R^{61'}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфоліно);

$R^{51'}$  являє собою атом водню і  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{52'}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами;

$R^{53'}$  і  $R^{54'}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу;

50  $R^{55'}$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{56'}$  являє собою ( $C_{1-4}$  алкіл)карбоніл;

$R^{57'}$  являє собою атом водню або  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{58'}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{59'}$  являє собою  $C_{1-8}$  алкіл, заміщений однією або більше гідроксильними групами;

55  $Ar^2$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де арильна і гетероарильна групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з  $Rb'$ ,  $Rc'$  і  $Rd'$ ;

$Rb'$ ,  $Rc'$  і  $Rd'$ , кожен незалежно, вибирають з необов'язково  $C_{1-4}$  алкоксизаміщеного  $C_{1-5}$

алкокси, атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами

галогену, і 5-6 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками

60  $R^{14'}$ ; і

кожен  $R^{14'}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і  $C_{1-4}$  алкілтію.

[0162] (6-2) Сполука за пунктом (6-1) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

5  $R^{4'}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;

к являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 до 3;

$R^{3'}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений  $Re''$ ;

$Re''$  являє собою  $C_{6-10}$  арил, де арильна група необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з атома галогену і  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12'}$ ;

кожен  $R^{12'}$  незалежно вибирають з 5-6 членного гетероциклоалкілу і групи  $-NR^{39'}R^{40'}$ ;

10  $R^{39'}$  і  $R^{40'}$ , кожен незалежно, вибирають з атома водню і необов'язково  $C_{1-4}$  алкокси заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу;

$Ar^2$  являє собою феніл або 5-6 членний гетероарил, де фенільна і гетероарильна групи, 15 кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з  $Rb'$ ,  $Rc'$  і  $Rd'$ ;

$Rb'$ ,  $Rc'$  і  $Rd'$ , кожен незалежно, вибирають з атома галогену,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і 5-6 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{14'}$ ; і

кожен  $R^{14'}$  незалежно вибирають з атома галогену, ціано,  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і  $C_{1-4}$  алкілтію.

20 [0163] (6-3) Сполука за пунктом (6-1) або (6-2) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

$Rb'$  являє собою атом галогену;

25  $Rc'$  являє собою атом галогену або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; і

$Rd'$  являє собою атом галогену або 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14'}$ .

[0164] (6-4) Сполука за будь-яким одним з пунктів (6-1) - (6-3) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{3'}$  являє собою бензил, де феніл у бензильній групі 30 необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з атома галогену і  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками  $R^{12'}$ .

[0165] (6-5) Сполука за будь-яким одним з пунктів (6-1) - (6-4) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Re'$  являє собою феніл, де фенільна група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з  $Ri'$ ,  $Rj'$  і  $Rk'$ , двома замісниками, вибраними з комбінації 35  $Ri'$  і  $Rj'$ ,  $Ri'$  і  $Rk'$ , і  $Rj'$  і  $Rk'$ , або трьома замісниками  $Ri'$ ,  $Rj'$  і  $Rk'$ ;

$Ri'$  і  $Rj'$ , кожний, являє собою незалежно атом галогену; і

$Rk'$  являє собою  $C_{1-4}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{12'}$ .

[0166] (6-6) Сполука за будь-яким одним з пунктів (6-1) - (6-5) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де

40  $Ar^2$  являє собою феніл або піридиніл;

$Rd'$  являє собою піридиніл або піримідиніл; і

$R^{12'}$  являє собою морфолініл або  $-NR^{39'}R^{40'}$ .

[0167] (6-7) Сполука за будь-яким одним з пунктів (6-1) - (6-6) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{12'}$  вибирають з морфолінілу,  $[N-((C_{1-3} \text{ алкокси})C_{1-4} \text{ акіл})-N-$  45  $(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]$  і  $[N, N\text{-ді}(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]$ .

[0168] (6-8) Сполука за будь-яким одним з пунктів (6-1) - (6-3) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Ra$  вибирають з атома галогену, (морфоліно) $C_{1-4}$  алкокси,  $[N-((C_{1-3} \text{ алкокси})C_{1-4} \text{ акіл})-N-(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]C_{1-4}$  алкокси і  $[N, N\text{-ді}(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]C_{1-4}$  алкокси.

[0169] (6-9) Сполука за пунктом (6-5) або (6-6) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $Rk$  вибирають з (морфоліно) $C_{1-4}$  алкокси,  $[N-((C_{1-3} \text{ алкокси})C_{1-4} \text{ акіл})-N-(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]C_{1-4}$  алкокси і  $[N, N\text{-ді}(C_{1-3} \text{ алкіл})\text{аміно}]C_{1-4}$  алкокси.

[0170] (6-10) Сполука за будь-яким одним з пунктів (6-1) - (6-6) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки, де  $R^{12'}$  являє собою групу  $-NR^{39'}R^{40'}$ .

55 [0171] Альтернативний аспект даного винаходу пропонує лікарський препарат, що включає сполуку за будь-яким з пунктів (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12) і (6-1) - (6-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

[0172] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує фармацевтичну композицію, що включає сполуку за будь-яким з пунктів (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12) і (6-1) - (6-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

60 [0173] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує сполуку за будь-яким

одним з пунктів (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12) і (6-1) - (6-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки для використання при профілактиці і/або лікуванні захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності.

5 [0174] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує інгібітор NaPi-IIb, що включає сполуку за будь-яким одним з пунктів (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12) і (6-1) - (6-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

[0175] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує профілактичний і/або терапевтичний засіб для захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, де засіб включає сполуку за будь-яким з 10 пунктів (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12) і (6-1) - (6-10) або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки як активний інгредієнт.

[0176] Додатковий альтернативний аспект даного винаходу пропонує спосіб профілактики і/або лікування захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, що включає введення терапевтично ефективної кількості 15 сполуки за будь-яким з пунктів (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12), і (6-1) - (6-10) або її солі, або сольвату сполуки або сольвату солі сполуки пацієнту.

Корисні ефекти винаходу

[0177] Сполука, її сіль і сольват сполуки або сольват солі сполуки мають виняткову інгібуючу дію відносно NaPi-IIb, інгібуючу дію відносно PiT-1 або інгібуючу дію відносно PiT-2 і 20 застосовуються як профілактичний і/або лікувальний засіб при гіперфосфатемії. Крім того, сполука, її сіль і сольват сполуки або сольват солі сполуки застосовуються як профілактичний і/або лікувальний засіб при вторинному гіперпаратиреозі або хронічній нирковій недостатності.

Опис варіантів здійснення

[0178] Далі буде описана сполука даного винаходу або її сіль, або сольват сполуки або 25 сольват солі сполуки, спосіб одержання сполуки і лікарський препарат, що містить цю сполуку.

[0179] Визначення

У даному винаході, "атом галогену" означає атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду й інший подібний атом. У даному винаході, переважні приклади атома галогену, використовуваного як замісника для арилу, гетероарила і так далі, включають атом фтору, атом 30 хлору і атом бром. У даному винаході, переважні приклади атома галогену, використовуваного як замісника для алкілу або групи, що частково містить алкіл (алкокси, алкеніл, алкілтіо і так далі), включають атом фтору. Конкретні приклади груп, що мають атом галогену як замісник, включають трифторметил, пентафторетил, трифторметокси, пентафторетокси, трифторметилтіо, і пентафторетилтіо.

35 [0180] У даному винаході, "C<sub>1-3</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 3 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають метил, етил, н-пропіл і ізопропіл.

[0181] У даному винаході, "C<sub>1-4</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з 40 лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 4 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, третбутил і 1-метилпропіл.

[0182] У даному винаході, "C<sub>1-5</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з 45 лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 5 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, третбутил, 1-метилпропіл, н-пентил, ізопентил, 2-метилбутил, 1,1-диметилпропіл і 1-етилпропіл.

[0183] У даному винаході, "C<sub>1-6</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з 50 лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, третбутил, 1-метилпропіл, н-пентил, ізопентил, 2-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 4-метилпентил і 2-етилбутил.

55 [0184] У даному винаході, "C<sub>1-8</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 8 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають групи, перераховані вище при визначенні "C<sub>1-6</sub> алкілу", а також н-гептил, 5-метилгексил, 1-пропілбутил, 2-етил-2-метилбутил, н-октил, 5-метилгептил, 2,3-диметилгексил, 60 1-метил-1-пропілбутил і 2,2-діетилбутил.

[0185] У даному винаході, "C<sub>1-10</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 10 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають групи, перераховані вище при визначенні "C<sub>1-8</sub> алкілу", а також 7-

метилоктил, 5-етилгептил, н-децил, 8-метилноніл, 5,5-диметилоктил і 4-етил-6-метилгептил.

[0186] У даному винаході, "лінійний C<sub>1-6</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з лінійного насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. "Лінійний C<sub>1-6</sub> алкіл" конкретно означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил і н-гексил.

[0187] У даному винаході, "лінійний C<sub>1-10</sub> алкіл" стосується одновалентної групи, що утворюється з лінійного насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 10 вуглецевих атомів, у результаті втрати одного довільного атома водню. "Лінійний C<sub>1-10</sub> алкіл" конкретно означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл і н-децил.

[0188] У даному винаході, "морфоліно" означає морфолін-4-іл.

[0189] У даному винаході, "(морфоліно)C<sub>1-6</sub> алкіл" означає C<sub>1-6</sub> алкільну групу, заміщену за допомогою морфоліно. "C<sub>1-6</sub> алкіл" визначений вище. Його конкретні приклади включають морфолінометил, морфоліноетил, морфоліно-н-пропіл, морфоліноізопропіл, морфоліно-н-бутил, морфоліноізобутил, морфоліно-вторбутил, морфоліно-третбутил, морфоліно-1-метилпропіл, морфоліно-н-пентил, морфоліноізопентил, морфоліно-2-метилбутил, морфоліно-1,1-диметилпропіл, морфоліно-1-етилпропіл, морфоліногексил, морфоліно-4-метилпентил і морфоліно-2-етилбутил. Його переважні приклади включають морфолінометил.

[0190] У даному винаході, "(морфоліно)C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкільну групу, заміщену за допомогою морфоліно. "C<sub>1-4</sub> алкіл" визначений вище. Його конкретні приклади включають морфолінометил, морфоліноетил, морфоліно-н-пропіл, морфоліноізопропіл, морфоліно-н-бутил, морфоліноізобутил, морфоліно-вторбутил, морфоліно-третбутил, і морфоліно-1-метилпропіл. Його переважні приклади включають морфолінометил.

[0191] У даному винаході, "(оксетаніл)C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкільну групу, заміщену за допомогою оксетанілу. "C<sub>1-4</sub> алкіл" визначений вище. Його конкретні приклади включають оксетанілметил, оксетанілетил, оксетаніл-н-пропіл, оксетанілізопропіл, оксетаніл-н-бутил, оксетанілізобутил, оксетаніл-вторбутил, оксетаніл-третбутил і оксетаніл-1-метилпропіл. Його переважні приклади включають оксетанілметил.

[0192] У даному винаході, "(4-6 членний гетероциклоалкіл)C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений 4-6 членним гетероциклоалкілом. "C<sub>1-4</sub> алкіл" визначений вище. "4-6 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 4 до 6 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. "(4-6 членний гетероциклоалкіл)C<sub>1-4</sub> алкіл" включає "(морфоліно)C<sub>1-4</sub> алкіл" і "(оксетаніл)C<sub>1-4</sub> алкіл".

[0193] У даному винаході, "(карбоксі)C<sub>1-8</sub> алкіл" означає C<sub>1-8</sub> алкіл, заміщений за допомогою карбоксі. "C<sub>1-8</sub> алкіл" визначений вище. Його конкретні приклади включають карбоксі-н-гексил, карбоксі-н-гептил, карбоксі-5-метилгексил, карбоксі-1-пропілбутил, карбоксі-2-етил-2-метилбутил, карбоксі-н-октил, карбоксі-5-метилгептил, карбоксі-2,3-диметилгексил, карбоксі-1-метил-1-пропілбутил і карбоксі-2,2-діетилбутил. Його переважні приклади включають карбоксі-н-гексил, карбоксі-н-гептил і карбоксі-н-октил.

У даному винаході, "(C<sub>1-6</sub> алкокси)C<sub>1-8</sub> алкіл" означає C<sub>1-8</sub> алкіл, заміщений за допомогою C<sub>1-6</sub> алкокси. "C<sub>1-6</sub> алкокси" і "C<sub>1-8</sub> алкіл" визначені вище і нижче. Його конкретні приклади включають етоксі-н-пропіл, н-пропокси-н-пропіл, н-бутоксі-н-пропіл, н-гептоксипропіл, н-пропокси-н-гексил, н-бутоксі-н-гексил, н-пропокси-н-гептил і н-бутоксі-н-гептил. Його переважні приклади включають н-пропокси-н-пропіл і н-бутоксі-н-гептил.

[0194] У даному винаході, "(C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений за допомогою C<sub>1-3</sub> алкокси. "C<sub>1-3</sub> алкокси" і "C<sub>1-4</sub> алкіл" визначені вище і нижче. Його конкретні приклади включають метоксиметил, метоксіетил, етоксиметил, метоксі-н-пропіл, етоксі-н-пропіл, метоксі-н-бутил і етоксі-н-бутил.

[0195] У даному винаході, "(C<sub>1-4</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений за допомогою C<sub>1-4</sub> алкокси. "C<sub>1-4</sub> алкокси" і "C<sub>1-4</sub> алкіл" визначені вище і нижче. Його конкретні приклади включають групи, перераховані вище при визначенні "(C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкілу", а також н-бутоксиметил, н-бутоксіетил, н-бутоксі-н-пропіл і н-бутоксі-н-бутил.

[0196] У даному винаході, "(C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-6</sub> алкіл" означає C<sub>1-6</sub> алкіл, заміщений за допомогою C<sub>1-3</sub> алкокси. "C<sub>1-3</sub> алкокси" і "C<sub>1-6</sub> алкіл" визначені вище і нижче. Його конкретні приклади включають групи, перераховані вище при визначенні "(C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкілу" і "(C<sub>1-4</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> алкілу". Його переважні приклади включають метоксі-н-пропіл.

[0197] У даному винаході, "[HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O)<sub>p</sub>]C<sub>1-6</sub> алкіл" стосується C<sub>1-6</sub> алкілу, заміщеного за

допомогою групи  $-(O(CH_2)_p-OH$ .  $C_{1-6}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають  $[HO-((CH_2)_2O)_3]$ пропіл.

[0198] У даному винаході, " $C_{1-5}$  алкілен" стосується двовалентної групи, що утворюється з лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що має від 1 до 5 вуглецевих атомів, у результаті втрати двох довільних атомів водню. " $C_{1-5}$  алкілен" включає " $C_{1-3}$  алкілен". Його конкретні приклади включають  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-C(CH_2CH_3)_2-$  і  $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ . Переважним є  $-CH_2-$ .

[0199] У даному винаході, два або більше замісники  $R^2$  на 5-8 членному насиченому гетероциклічному кільці можуть разом утворювати  $C_{1-5}$  алкілен, що зв'язує кільцеві атоми, до яких вони приєднані. У цьому випадку, насичене гетероциклічне кільце утворює біциклічне кільце або трициклічне кільце і так далі.

[0200] У даному винаході, " $C_{2-10}$  алкініл" стосується одновалентної групи, що утворюється з лінійного або розгалуженого аліфатичного вуглеводню, що має від 2 до 10 вуглецевих атомів і що має щонайменше один потрійний зв'язок (два суміжних  $SP$  вуглецеві атоми), у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-метил-2-пропініл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-метил-2-бутиніл, 1-метил-3-бутиніл, 2-метил-3-бутиніл, 3-метил-1-бутиніл, 1,1-диметил-2-пропініл, 1-гексиніл, гептиніл, гептадіїніл, октиніл і октадіїніл.

[0201] У даному винаході, "необов'язково заміщений  $C_{2-10}$  алкініл" означає описаний вище незаміщений  $C_{2-10}$  алкініл або  $C_{2-10}$  алкініл, у якому один або більше атомів водню замінені на заздалегідь визначений замісник (замісники). Два або більше замісники на цій групі можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного. Один вуглецевий атом може бути заміщений за допомогою множини замісників.

[0202] У даному винаході, " $C_{2-6}$  алкініл" стосується одновалентної групи, що утворюється з лінійного або розгалуженого аліфатичного вуглеводню, що має від 2 до 6 вуглецевих атомів і що має щонайменше один потрійний зв'язок (два суміжних  $SP$  вуглецеві атоми), у результаті втрати одного довільного атома водню. Його конкретні приклади включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-метил-2-пропініл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-метил-2-бутиніл, 1-метил-3-бутиніл, 2-метил-3-бутиніл, 3-метил-1-бутиніл, 1,1-диметил-2-пропініл і 1-гексиніл.

[0203] У даному винаході, "необов'язково заміщений  $C_{2-6}$  алкініл" означає описаний вище незаміщений  $C_{2-6}$  алкініл або  $C_{2-6}$  алкініл, у якому один або більше атомів водню замінені на заздалегідь визначений замісник (замісники). Два або більше замісники на цій групі можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного. Один вуглецевий атом може бути заміщений за допомогою множини замісників.

[0204] У даному винаході, "(карбоксі) $C_{2-6}$  алкініл" означає  $C_{2-6}$  алкініл, заміщений за допомогою карбоксі.  $C_{2-6}$  алкініл визначений вище. Його конкретні приклади включають карбоксиетиніл, карбокси-1-пропініл, карбокси-2-пропініл, карбокси-1-бутиніл, карбокси-2-бутиніл, карбокси-3-бутиніл, карбокси-1-метил-2-пропініл, карбокси-1-пентиніл, карбокси-2-пентиніл, карбокси-3-пентиніл, карбокси-4-пентиніл, карбокси-1-метил-2-бутиніл, карбокси-1-метил-3-бутиніл, карбокси-2-метил-3-бутиніл, карбокси-3-метил-1-бутиніл, карбокси-1,1-диметил-2-пропініл і карбокси-1-гексиніл. Його переважні приклади включають карбокси-1-пентиніл і карбокси-1-гексиніл.

[0205] У даному винаході, "( $C_{1-6}$  алкокси) $C_{2-8}$  алкініл" означає  $C_{2-8}$  алкініл, заміщений за допомогою  $C_{1-6}$  алкокси.  $C_{1-6}$  алкокси і  $C_{2-8}$  алкініл визначені вище. Його конкретні приклади включають етоксі-1-пропініл, пропокси-1-пропініл, бутокси-1-пропініл, пропокси-1-бутиніл, пропокси-1-гексиніл, бутокси-1-гексиніл, пропокси-1-гептиніл і бутокси-1-гептиніл. Його переважні приклади включають етоксі-1-пропініл, пропокси-1-пропініл, бутокси-1-пропініл, пропокси-1-бутиніл, пропокси-1-гексиніл і бутокси-1-гептиніл.

[0206] У даному винаході, "(морфоліно) $C_{2-6}$  алкініл" означає  $C_{2-6}$  алкініл, заміщений за допомогою морфоліно.  $C_{2-6}$  алкініл визначений вище. Його конкретні приклади включають морфоліноетиніл, морфоліно-1-пропініл, морфоліно-2-пропініл, морфоліно-1-бутиніл, морфоліно-2-бутиніл, морфоліно-3-бутиніл, морфоліно-1-пентиніл, морфоліно-2-пентиніл, морфоліно-3-пентиніл, морфоліно-4-пентиніл і морфоліно-1-гексиніл. Його переважні приклади включають морфоліно-1-пропініл, морфоліно-1-бутиніл і морфоліно-1-гептиніл.

[0207] У даному винаході, приклади "(морфоліно) $C_{2-6}$  алкінілу, заміщеного оксогрупою (оксогрупами)" включають (морфоліно) $C_{2-6}$  алкініл, заміщений однією або двома оксогрупами. Його переважні приклади включають 3-(3-оксоморфолін-4-іл)-1-пропініл і (1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)-1-пропініл.

[0208] У даному винаході, "(3-6 членний оксациклоалкіл) $C_{2-6}$  алкініл" означає  $C_{2-6}$  алкініл, заміщений за допомогою 3-6 членного оксациклоалкілу. 3-6 членний оксациклоалкіл і  $C_{2-6}$  алкініл визначені в описі винаходу.

[0209] У даному винаході, "(оксетаніл) $C_{2-6}$  алкініл" означає  $C_{2-6}$  алкініл, заміщений за допомогою оксетанілу.  $C_{2-6}$  алкініл визначений вище. Його конкретні приклади включають оксетанілетиніл, оксетаніл-1-пропініл, оксетаніл-2-пропініл, оксетаніл-1-бутиніл, оксетаніл-2-бутиніл, оксетаніл-3-бутиніл, оксетаніл-1-пентиніл, оксетаніл-2-пентиніл, оксетаніл-3-пентиніл, оксетаніл-4-пентиніл і оксетаніл-1-гексиніл. Його переважні приклади включають оксетаніл-1-пропініл, оксетаніл-1-бутиніл і оксетаніл-1-пентиніл.

[0210] У даному винаході, "(піролідіно) $C_{2-6}$  алкініл" означає  $C_{2-6}$  алкініл, заміщений за допомогою піролідіно.  $C_{2-6}$  алкініл визначений вище. Його конкретні приклади включають піролідіноетиніл, піролідіно-1-пропініл, піролідіно-2-пропініл, піролідіно-1-бутиніл, піролідіно-2-бутиніл, піролідіно-3-бутиніл, піролідіно-1-пентиніл, піролідіно-2-пентиніл, піролідіно-3-пентиніл, піролідіно-4-пентиніл і піролідіно-1-гексиніл. Його переважні приклади включають піролідіно-1-пропініл.

[0211] У даному винаході, "( $C_{3-6}$  циклоалкіл) $C_{2-6}$  алкініл" означає  $C_{2-6}$  алкініл, заміщений за допомогою  $C_{3-6}$  циклоалкілу.  $C_{3-6}$  циклоалкіл і  $C_{2-6}$  алкініл визначені вище. Його конкретні приклади включають циклопропілетиніл, циклобутилетиніл, циклопентилетиніл, циклогексилетиніл, циклопропіл-1-пропініл, циклобутил-1-пропініл, циклопентил-1-пропініл, циклогексил-1-пропініл, циклопропіл-1-бутиніл, циклобутил-1-бутиніл, циклопентил-1-бутиніл і циклогексил-1-бутиніл. Його переважні приклади включають циклопропілетиніл, циклобутилетиніл, циклопентилетиніл, циклопропіл-1-пропініл, циклобутил-1-пропініл і циклопентил-1-пропініл.

[0212] У даному винаході, "[HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>] $C_{2-8}$  алкініл" означає  $C_{2-8}$  алкініл, заміщений групою -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>)<sub>p</sub>-OH.  $C_{2-8}$  алкініл визначений вище. Його конкретні приклади включають [HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]пропініл і [HO-((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]пропініл.

[0213] У даному винаході, "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси) $C_{1-4}$  акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] $C_{2-6}$  алкініл" означає  $C_{2-6}$  алкініл, заміщений за допомогою N-((C<sub>1-3</sub> алкокси) $C_{1-4}$  акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. У цьому контексті, "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси) $C_{1-4}$  акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] $C_{2-6}$  алкініл" і " $C_{2-6}$  алкініл" визначені в цьому описі винаходу. Конкретні приклади включають [N-(2-метоксіетил)-N-(метил)аміно]етиніл, [N-(2-метокси-1,1-диметилетил)-N-(метил)аміно]етиніл і [N-(2-метокси-2-метил-1-пропіл)-N-(метил)аміно]етиніл.

[0214] У даному винаході, " $C_{1-3}$  алкокси" означає групу  $C_{1-3}$  алкіл-О-. У цьому контексті,  $C_{1-3}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метокси, етокси, 1-пропокси і 2-пропокси.

[0215] У даному винаході, " $C_{1-4}$  алкокси" означає групу  $C_{1-4}$  алкіл-О-. У цьому контексті,  $C_{1-4}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метокси, етокси, 1-пропокси, 2-пропокси, н-бутокси, ізобутокси, вторбутокси і третбутокси.

[0216] У даному винаході, " $C_{1-5}$  алкокси" означає групу  $C_{1-5}$  алкіл-О-. У цьому контексті,  $C_{1-5}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метокси, етокси, 1-пропокси, 2-пропокси, н-бутокси, ізобутокси, вторбутокси, третбутокси і 1-пентилокси.

[0217] У даному винаході, " $C_{1-6}$  алкокси" означає групу  $C_{1-6}$  алкіл-О-. У цьому контексті,  $C_{1-6}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метокси, етокси, 1-пропокси, 2-пропокси, н-бутокси, ізобутокси, вторбутокси, третбутокси, 1-пентилокси і 1-гексилокси.

[0218] У даному винаході, " $C_{1-8}$  алкокси" означає групу  $C_{1-8}$  алкіл-О-. Його конкретні приклади включають групи, перераховані вище при визначенні " $C_{1-6}$  алкокси", а також 1-гептилокси і 1-октилокси.

[0219] У даному винаході, "(карбоксі) $C_{1-8}$  алкокси" означає  $C_{1-8}$  алкокси, заміщений за допомогою однієї карбоксильної групи. " $C_{1-8}$  алкокси" визначений вище. Його конкретні приклади включають карбокси-н-пропокси, карбокси-н-бутокси, карбокси-н-пентокси і карбокси-н-гексокси.

[0220] У даному винаході, "(морфоліно) $C_{1-6}$  алкокси" означає  $C_{1-6}$  алкокси, заміщений за допомогою морфоліно. " $C_{1-6}$  алкокси" визначений вище. Його конкретні приклади включають морфолінометокси, морфоліноетокси, морфоліно-1-пропокси, морфоліно-2-пропокси, морфоліно-н-бутокси, морфоліно-ізобутокси, морфоліно-вторбутокси, морфоліно-третбутокси, морфоліно-1-пентилокси і морфоліно-1-гексилокси. Його переважні приклади включають морфоліноетокси.

[0221] У даному винаході, "(3-6 членний оксациклоалкіл) $C_{1-4}$  алкокси" означає  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений за допомогою 3-6 членного оксациклоалкілу. " $C_{1-4}$  алкокси" визначений вище. 3-6 членний оксациклоалкіл означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 3 до 6 атомів, які утворюють кільце, що містять один або два (переважно один) атом кисню. "(3-6

членний оксациклоалкіл) $C_{1-4}$  алкокси" включає (оксираніл) $C_{1-4}$  алкокси, (оксетаніл) $C_{1-4}$  алкокси і (оксоланіл) $C_{1-4}$  алкокси. Його конкретні приклади включають оксиранілметокси, оксиранілетокси, оксираніл-1-пропокси, оксираніл-н-бутокси, оксетанілметокси, оксетанілетокси, оксетаніл-1-пропокси, оксетаніл-н-бутокси, оксоланілметокси, оксоланілетокси, оксоланіл-1-пропокси й оксоланіл-н-бутокси. Його переважні приклади включають оксоланілметокси, оксиранілметокси й оксетанілметокси.

[0222] У даному винаході, "3-6 членний оксациклоалкілокси" означає 3-6 членний оксациклоалкіл-О-. "3-6 членний оксациклоалкіл" визначений вище. Його конкретні приклади включають оксиранілокси, оксетанілокси, оксоланілокси й оксанілокси. Переважними є оксетанілокси, оксоланілокси або оксанілокси.

[0223] У даному винаході, "4-6 членний азотовмісний гетероциклоалкілокси" означає 4-6 членний азотовмісний гетероциклоалкіл-О-. "4-6 членний азотовмісний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 4 до 6 атомів, які утворюють кільце, що містять один або два атоми азоту. Його конкретні приклади включають піролідінілокси й азетидинілокси.

[0224] У даному винаході, "(піридиніл) $C_{1-4}$  алкокси" означає  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений за допомогою піридинілу. " $C_{1-4}$  алкокси" визначений вище. Його конкретні приклади включають піридинілметокси, піридинілетокси, піридиніл-1-пропокси і піридиніл-н-бутокси. Його переважні приклади включають піридинілметокси.

[0225] У даному винаході, "(піримідиніл) $C_{1-4}$  алкокси" означає  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений за допомогою піримідинілу. " $C_{1-4}$  алкокси" визначений вище. Його конкретні приклади включають піримідинілметокси, піримідинілетокси, піримідиніл-1-пропокси і піримідиніл-н-бутокси. Його переважні приклади включають піримідинілметокси.

[0226] У даному винаході, "(1,2,4-триазоліл) $C_{1-4}$  алкокси" означає  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений за допомогою 1,2,4-триазолілу. " $C_{1-4}$  алкокси" визначений вище. Його конкретні приклади включають 1,2,4-триазолілметокси, 1,2,4-триазолілетокси, 1,2,4-триазоліл-1-пропокси і 1,2,4-триазоліл-н-бутокси. Його переважні приклади включають 1,2,4-триазолілетокси.

[0227] У даному винаході, "(3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-6}$  алкокси" означає  $C_{1-6}$  алкокси, заміщений за допомогою 3-6 членного гетероциклоалкілу. 3-6 членний гетероциклоалкіл означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 3 до 6 атомів, які утворюють кільце, які містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з О, S і N.  $C_{1-6}$  алкокси визначений вище. "(3-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-6}$  алкокси" включає (морфоліно) $C_{1-6}$  алкокси, (3-6 членний оксациклоалкіл) $C_{1-4}$  алкокси, (піролідиніл) $C_{1-4}$  алкокси, (азетидиніл) $C_{1-4}$  алкокси і (піперидиніл) $C_{1-4}$  алкокси. Його конкретні приклади включають морфолінометокси, морфоліноетокси, морфоліно-1,1-диметил-етокси(морфоліно-третбутокси), морфоліно-1-метил-етокси(морфоліно-2-пропокси), тетрагідрофуранілметокси, піролідинілметокси, піролідинілетокси, азетидинілметокси, азетидинілетокси, піперидинілметокси, піперидинілетокси, піперазинілметокси, піперазинілетокси.

[0228] У даному винаході, "(5-6 членний гетероарил) $C_{1-4}$  алкокси" означає  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений за допомогою 5-6 членного гетероарилу. 5-6 членний гетероарил і  $C_{1-4}$  алкокси визначені у винаході. Його конкретні приклади включають 1,2,4-триазолілетокси.

[0229] У даному винаході, "( $C_{1-6}$  алкоксі) $C_{1-6}$  алкокси" означає  $C_{1-6}$  алкокси, заміщений за допомогою  $C_{1-6}$  алкокси. " $C_{1-6}$  алкоксі" визначений вище. "( $C_{1-6}$  алкоксі) $C_{1-6}$  алкокси" включає "( $C_{1-4}$  алкоксі) $C_{1-6}$  алкокси", " $C_{1-3}$  алкоксі( $C_{1-4}$  алкокси)" і іншу подібну групу. Його конкретні приклади включають метоксиметокси, метоксіетокси, етоксиметокси, етоксіетокси, метоксипропокси, етоксипропокси, пропоксиметокси, пропоксіетокси, пропоксипропокси, метоксибутокси, етоксибутокси, пропоксибутокси, бутоксиметокси, бутоксіетокси, бутоксипропокси, бутоксибутокси, метоксипентокси, етоксипентокси, пропоксипентокси, бутоксипентокси, пентоксиметокси, пентоксіетокси, пентоксипропокси, пентоксибутокси, пентоксипентокси, метоксигексокси, етоксигексокси, пропоксигексокси, бутоксигексокси, пентоксигексокси, гексоксиметокси, гексоксіетокси, гексоксипропокси, гексоксибутокси, гексоксипентокси і гексоксигексокси. Його переважні приклади включають пропоксибутокси, пропоксипентокси і пропоксигексокси.

[0230] У даному винаході, "( $C_{1-6}$  алкоксі) $C_{1-8}$  алкокси" означає  $C_{1-8}$  алкокси, заміщений за допомогою  $C_{1-6}$  алкокси. " $C_{1-6}$  алкоксі" і " $C_{1-8}$  алкокси" визначені вище. Його конкретні приклади включають групи, перераховані вище при визначенні "( $C_{1-6}$  алкоксі) $C_{1-6}$  алкокси", а також гексоксигептилокси і гексоксіоктилокси.

[0231] У даному винаході, "( $C_{1-3}$  алкоксі( $C_{1-4}$  алкоксі)) $C_{1-4}$  алкокси" означає  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений за допомогою  $C_{1-3}$  алкоксі( $C_{1-4}$  алкокси). " $C_{1-3}$  алкоксі( $C_{1-4}$  алкокси)" означає  $C_{1-4}$  алкокси, заміщений за допомогою  $C_{1-3}$  алкокси. " $C_{1-4}$  алкоксі" і " $C_{1-3}$  алкокси" визначені вище.



Його конкретні приклади включають метоксіетоксіетокси, етоксіетоксіетокси і метоксіетоксиметокси.

[0232] У даному винаході, "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси" означає C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщений за допомогою N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. У цьому контексті, "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]" означає аміно, заміщений за допомогою (C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акілу і C<sub>1-3</sub> алкілу. (C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл і C<sub>1-3</sub> алкіл визначені вище. Конкретні приклади "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси" включають [N-(метоксіетил)-N-(метил)аміно]етокси, [N-(метокси-1,1-диметилетил)-N-(метил)аміно]етокси і [N-(метокси-2-метил-1-пропіл)-N-(метил)аміно]етокси.

[0233] У даному винаході, "[N-(3-6 членний гетероциклоалкіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси" означає C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщений за допомогою N-(3-6 членний гетероциклоалкіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. У цьому контексті, "[N-(3-6 членний гетероциклоалкіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]" означає аміно, заміщений за допомогою 3-6 членного гетероциклоалкілу і C<sub>1-3</sub> алкілу. 3-6 членний гетероциклоалкіл визначений у винаході. Його конкретні приклади включають [N-тетрагідрофураніл-N-(метил)аміно]етокси, [N-тетрагідропіраніл-N-(метил)аміно]етокси і [N-оксетаніл-N-(метил)аміно]етокси.

[0234] У даному винаході, [N, N-ди((гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщений за допомогою N, N-ди((гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл)-аміно. "[N, N-ди((гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл)аміно]" означає аміно, заміщений за допомогою двох (гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкільних груп. (Гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл означає C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений однією гідроксильною групою. Його конкретні приклади включають [N, N-ди(2-гідроксіетил)аміно]етокси.

[0235] У даному винаході, "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл)C<sub>1-3</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси" означає C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщений за допомогою N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл)C<sub>1-3</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. [N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл)C<sub>1-3</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] означає аміно, заміщений за допомогою ((C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл)C<sub>1-3</sub> алкілу і C<sub>1-3</sub> алкілу. "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)карбоніл)C<sub>1-3</sub> алкіл]" означає C<sub>1-3</sub> алкіл, заміщений за допомогою (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбонілу. Його конкретні приклади включають [N-((метокси)карбоніл)метил-N-метиламіно]етокси.

[0236] У даному винаході, "[N-(гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси" означає C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщений за допомогою N-(гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. "N-(гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно" означає аміно, заміщений за допомогою (гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкілу і C<sub>1-3</sub> алкілу. "(Гідроксі)C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений однією гідроксильною групою. Його конкретні приклади включають [N-(2-гідроксіетил)-N-метиламіно]етокси.

[0237] У даному винаході, "[N, N-ді((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)аміно]C<sub>1-6</sub> алкокси" означає C<sub>1-6</sub> алкокси, заміщений за допомогою N, N-ді((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)аміно. "N, N-ді((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)аміно" означає аміно, заміщений за допомогою двох (C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акільних груп. "(C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл" визначений вище. Його конкретні приклади включають [N, N-ди((метокси)етокси)аміно]етокси.

[0238] У даному винаході, "[N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-6</sub> алкокси" означає C<sub>1-6</sub> алкокси, заміщений за допомогою N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. "N, N-ді(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно" означає аміно, заміщений за допомогою двох C<sub>1-3</sub> алкільних груп. "C<sub>1-6</sub> алкокси" і "C<sub>1-3</sub> алкіл" визначені вище. Його конкретні приклади включають 3-[N, N-ди(метил)аміно]-2,2-диметил-пропокси.

[0239] У даному винаході, "[N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси" означає C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщений за допомогою N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. C<sub>1-4</sub> алкокси визначений раніше. "N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно" означає аміно, заміщений за допомогою [N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] C<sub>1-4</sub> алкілу і C<sub>1-3</sub> алкілу. C<sub>1-3</sub> алкіл визначений раніше. "[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно] C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений за допомогою N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. "N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно" означає аміно, заміщений за допомогою (C<sub>1-4</sub> алкіл)карбонілу і C<sub>1-3</sub> алкілу. Його конкретні приклади включають 2-[N-[2-(N-ацетил-N-(метил)аміно)етил]-N-(метил)аміно]-етокси.

[0240] У даному винаході, "[N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно]C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]C<sub>1-4</sub> алкокси" означає C<sub>1-4</sub> алкокси, заміщений за допомогою N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно]C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. C<sub>1-4</sub> алкокси визначений раніше. "N-[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно]C<sub>1-4</sub> алкіл-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно" означає аміно, заміщений за допомогою [N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно]C<sub>1-4</sub> алкілу і C<sub>1-3</sub> алкілу. C<sub>1-3</sub> алкіл визначений раніше. "[N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно]C<sub>1-4</sub> алкіл" означає C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений за допомогою N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно. "N-(C<sub>1-4</sub> алкіл)карбоніламіно" означає аміно, заміщений за допомогою (C<sub>1-4</sub> алкіл)карбонілу. Його конкретні приклади включають 2-[N-[2-(ацетиламіно)етил]-N-(метил)аміно]етокси.

[0241] У даному винаході, " $C_{1-3}$  алкілтіо" означає групу  $C_{1-3}$  алкіл-S-. У цьому контексті,  $C_{1-3}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо і ізопропілтіо.

[0242] У даному винаході, " $C_{1-4}$  алкілтіо" означає групу  $C_{1-4}$  алкіл-S-. У цьому контексті,  $C_{1-4}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо, ізопропілтіо, н-бутилтіо, ізобутилтіо і третбутилтіо.

[0243] У даному винаході, "(морфоліно) $C_{1-4}$  алкілтіо" означає  $C_{1-4}$  алкілтіо, заміщений за допомогою морфоліно.  $C_{1-4}$  алкілтіо визначений вище. Його конкретні приклади включають морфолінометилтіо, морфоліноетилтіо, морфоліно-н-пропілтіо, морфоліно-ізопропілтіо, морфоліно-н-бутилтіо, морфоліно-ізобутилтіо і морфоліно-третбутилтіо. Його переважні приклади включають морфоліноетилтіо.

[0244] У даному винаході, "(5-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-4}$  алкілтіо" означає  $C_{1-4}$  алкілтіо, заміщений за допомогою 5-6 членного гетероциклоалкілу. 5-6 членний гетероциклоалкіл і  $C_{1-4}$  алкілтіо визначені у винаході. "(5-6 членний гетероциклоалкіл) $C_{1-4}$  алкілтіо" включає "(морфоліно) $C_{1-4}$  алкілтіо". Його переважні приклади включають 2-морфоліноетилтіо.

[0245] У даному винаході, "( $C_{1-6}$  алкіл)карбоніл" означає групу  $C_{1-6}$  алкіл-C(O)-. У цьому контексті,  $C_{1-6}$  алкіл визначений вище. "( $C_{1-6}$  алкіл)карбоніл" включає "( $C_{1-4}$  алкіл)карбоніл". Його конкретні приклади включають метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, вторбутилкарбоніл, третбутилкарбоніл, 1-метилпропілкарбоніл, н-пентилкарбоніл, ізопентилкарбоніл, 2-метилбутилкарбоніл, 1,1-диметилпропілкарбоніл, 1-етилпропілкарбоніл, гексилкарбоніл, 4-метилпентилкарбоніл і 2-етилбутилкарбоніл.

[0246] У даному винаході, "ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно)карбоніл" означає карбоніл, заміщений за допомогою ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно. "Ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно" означає аміно, заміщений за допомогою двох  $C_{1-3}$  алкільних груп. Його конкретні приклади включають диметиламінокарбоніл і діетиламінокарбоніл.

[0247] У даному винаході, "( $C_{1-3}$  алкіл)сульфоніл" означає групу  $C_{1-3}$  алкіл-SO<sub>2</sub>-. У цьому контексті,  $C_{1-3}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метилсульфоніл, етилсульфоніл і н-пропілсульфоніл. Його переважні приклади включають метилсульфоніл.

[0248] У даному винаході, "( $C_{1-6}$  алкокси)карбоніл" означає групу  $C_{1-6}$  алкіл-O-C(O)-. У цьому контексті,  $C_{1-6}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають групи, перераховані при визначенні "( $C_{1-4}$  алкокси)карбонілу", а також н-пентилоксикарбоніл, ізопентилоксикарбоніл, 2-метилбутоксикарбоніл, 1,1-диметилпропоксикарбоніл, 1-етилпропоксикарбоніл, гексилоксикарбоніл, 4-метилпентилоксикарбоніл і 2-етилбутоксикарбоніл.

[0249] У даному винаході, "( $C_{1-4}$  алкокси)карбоніл" означає групу  $C_{1-4}$  алкіл-O-C(O)-. У цьому контексті,  $C_{1-4}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, вторбутоксикарбоніл, третбутоксикарбоніл і 1-метилпропоксикарбоніл.

[0250] У даному винаході, "( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл" означає групу  $C_{1-3}$  алкіл-O-C(O)-. У цьому контексті,  $C_{1-3}$  алкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл і ізопропоксикарбоніл.

[0251] У даному винаході, "(( $C_{1-4}$  алкокси)карбоніл) $C_{1-6}$  алкіл" означає  $C_{1-6}$  алкіл, заміщений за допомогою ( $C_{1-4}$  алкокси)карбонілу. У цьому контексті, ( $C_{1-4}$  алкокси)карбоніл і  $C_{1-6}$  алкіл визначені вище. Його конкретні приклади включають метоксикарбонілметил, метоксикарбонілетил, етоксикарбонілметил, етоксикарбонілетил, н-пропоксикарбонілметил і ізопропокси-карбонілметил. Його переважні приклади включають метоксикарбонілметил і метоксикарбонілетил.

[0252] У даному винаході, "(( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл) $C_{1-3}$  алкокси" означає  $C_{1-3}$  алкокси, заміщений за допомогою ( $C_{1-3}$  алкокси)карбонільної групи. У цьому контексті, ( $C_{1-3}$  алкокси)карбоніл і  $C_{1-3}$  алкіл визначені вище. Його конкретні приклади включають метоксикарбонілметокси, метоксикарбонілетокси, етоксикарбонілметокси, етоксикарбонілетокси, н-пропоксикарбоніл-метокси і ізопропоксикарбонілметокси. Його переважні приклади включають метоксикарбонілметокси і метоксикарбонілетокси.

[0253] У даному винаході, " $C_{6-10}$  арил" означає одновалентну ароматичну вуглеводневу кільцеву групу. Приклади  $C_{6-10}$  арилу включають феніл, 1-нафтил, і 2-нафтил.

[0254] У даному винаході, "( $C_{6-10}$  арил)карбоніл" означає групу  $C_{6-10}$  арил-C(O)-. У цьому контексті,  $C_{6-10}$  арил визначений вище. Його конкретні приклади включають фенілкарбоніл, 1-нафтилкарбоніл і 2-нафтилкарбоніл.

[0255] У даному винаході, "5-10 членний гетероарил" означає ароматичну кільцеву групу, що складається з від 5 до 10 атомів, які утворюють кільце, що містять один або декілька

(наприклад, від 1 до 5, переважно, від 1 до 3) гетероатомів. Кільце може являти собою моноциклічне або біциклічне кільце. Приклади "5-10 членного гетероарилу" включають "5-6 членний гетероарил". Конкретні приклади "5-10 членного гетероарилу" включають тієніл, піридазиніл, піразиніл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, хінолініл, ізохіноліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, піридиніл, піримідиніл, індоліл, імідазоліл, фурил, тіоксазоліл, піроліл, тетразоліл, оксопіримідиніл, нафтил, бензодіоксиніл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, індазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензопіраніл і триазоліл.

[0256] У даному винаході, "5-6 членний гетероарил" означає ароматичну кільцеву групу, що складається з 5 або 6 атомів, які утворюють кільце, що містять один або декілька (наприклад, від 1 до 4, переважно, від 1 до 3, більш переважно 1 або 2) гетероатомів. Його конкретні приклади включають тієніл, піридазиніл, піразиніл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, фурил, тіоксазоліл і триазоліл.

[0257] У даному винаході, "C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце" стосується циклоалканового кільця, що має від 3 до 6 вуглецевих атомів, які утворюють кільце, і воно включає, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан і циклогексан. У формулі (I), R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, можуть утворювати C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце. У цьому випадку, C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце утворює спірокільце. У формулі (I), C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце, утворене R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, являє собою, переважно, циклобутан, циклопентан або циклогексан, особливо переважно, циклобутан або циклопентан.

[0258] У даному винаході, "5-8 членне насичене гетероциклічне кільце" означає насичену гетероциклічну групу, що складається від 5 до 8 атомів, які утворюють кільце, що містять один N як гетероатом. Його конкретні приклади включають піролідін, піперидин, азепан і азокан, і, зокрема, включають піролідін і піперидин.

[0259] У даному винаході, n являє собою, переважно, ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3, особливо переважно, 1 або 2.

[0260] Коли Re (або Rx) являє собою C<sub>6-10</sub> арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra (або Ry), або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra (або Ry), C<sub>6-10</sub> арил являє собою, переважно, феніл, і 5-10 членний гетероарил являє собою, переважно, індоліл. Зокрема, коли R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, не утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, Re являє собою, переважно, феніл.

[0261] У даному винаході, Ar<sup>1</sup> (або Ar<sup>101</sup>) являє собою, переважно, феніл, нафтил, фурил, тієніл, піридазиніл, піразиніл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, хінолініл, ізохіноліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, піридиніл, піримідиніл або індоліл. Ці групи, кожна, необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, вибраними з Rb (або Rz<sup>1</sup>), Rc (або Rz<sup>2</sup>), і Rd (або Rz<sup>3</sup>). Коли R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне або кільце у випадку сполуки, представленої формулою (II), Ar<sup>1</sup> (або Ar<sup>101</sup>) являє собою, більш переважно, феніл, фурил, піридиніл або піримідиніл.

[0262] Коли R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, не утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, Ar<sup>1</sup> являє собою, переважно, феніл, піридиніл або піримідиніл.

[0263] У даному винаході, Rd (або Rz<sup>3</sup>) являє собою, переважно, феніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл, хінолініл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піразиніл, фурил, тіадіазоліл, тіоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, тетразоліл, оксопіримідиніл, нафтил, бензодіоксиніл, ізохінолініл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, індоліл, індазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензопіраніл, піперазиніл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, піролідиніл, діоксопіролідиніл, діоксопіперидиніл, діоксотетрагідро-піримідиніл, оксоімідазолідиніл або діоксоімідазолідиніл. Ці групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками R<sup>14</sup>. Коли R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне або кільце у випадку сполуки, представленої формулою (II), Rd (або Rz<sup>3</sup>) являє собою, переважно, феніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл, хінолініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, більш переважно, феніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл, хінолініл або піперидиніл. Коли R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом і атомом азоту, до яких вони приєднані, не утворюють 5-8 членне насичене гетероциклічне кільце, Rd (або Rz<sup>3</sup>) являє собою, переважно, феніл, піридиніл, піримідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл або піперазиніл, більш переважно, феніл, піридиніл або піримідиніл.

[0264] У даному винаході, "C<sub>3-6</sub> циклоалкіл" означає циклічну насичену аліфатичну вуглеводневу групу, що має від 3 до 6 вуглецевих атомів. Його конкретні приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

5 [0265] У даному винаході, "C<sub>3-7</sub> циклоалкіл" означає циклічну насичену аліфатичну вуглеводневу групу, що має від 3 до 7 вуглецевих атомів. Його конкретні приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

10 [0266] У даному винаході, "3-10 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 3 до 10 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних із O, S і N. Гетероциклоалкіл може являти собою моноциклічний, біциклічний або спіроциклічний гетероциклоалкіл. Конкретні приклади "3-10 членного гетероциклоалкілу" включають групи, перераховані пізніше при визначенні "4-10 членного гетероциклоалкілу", а також оксираніл.

15 [0267] У даному винаході, "4-10 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 4 до 10 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Гетероциклоалкіл може являти собою моноциклічний, біциклічний або спіроциклічний гетероциклоалкіл. Приклади "4-10 членного гетероциклоалкілу" включають "5-10 членний гетероциклоалкіл", "5-8 членний гетероциклоалкіл", "6-8 членний гетероциклоалкіл" і "5-6 членний гетероциклоалкіл". Конкретні приклади "4-10 членного гетероциклоалкілу" включають групи, перераховані пізніше при визначенні "5-10 членного гетероциклоалкілу", а також оксетаніл, азетидиніл і 3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нонаніл.

20 [0268] У даному винаході, "5-10 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 5 до 10 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Гетероциклоалкіл може являти собою моноциклічний, біциклічний або спіроциклічний гетероциклоалкіл. Приклади "5-10 членного гетероциклоалкілу" включають "6-8 членний гетероциклоалкіл" і "5-6 членний гетероциклоалкіл". Конкретні приклади "5-10 членного гетероциклоалкілу" включають піперазиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, 2-азаспіро[3.3]гептил, 2,6-діазаспіро[3.3]гептил і 2-тіа-6-азаспіро[3.3]гептил.

30 [0269] У даному винаході, "4-8 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 4 до 8 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Гетероциклоалкіл може являти собою моноциклічний, біциклічний або спіроциклічний гетероциклоалкіл. Конкретні приклади "4-8 членного гетероциклоалкілу" включають приклади, описані як конкретні приклади "5-8 членного гетероциклоалкілу".

35 [0270] У даному винаході, "5-8 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 5 до 8 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Гетероциклоалкіл може являти собою моноциклічний, біциклічний або спіроциклічний гетероциклоалкіл. Приклади "5-8 членного гетероциклоалкілу" включають "6-8 членний гетероциклоалкіл" і "5-6 членний гетероциклоалкіл". Конкретні приклади "5-8 членного гетероциклоалкілу" включають приклади, описані як конкретні приклади "6-8 членного гетероциклоалкілу".

40 [0271] У даному винаході, "6-8 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 6 до 8 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Гетероциклоалкіл може являти собою моноциклічний, біциклічний або спіроциклічний гетероциклоалкіл. Його конкретні приклади включають піперазиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідрофураніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, 2-азаспіро[3.3]гептил, 2,6-діазаспіро[3.3]гептил, і 2-тіа-6-азаспіро[3.3]гептил і, зокрема, включають 2-оксо-6-азаспіро[3.3]гептил, 2-азаспіро[3.3]гептил, 2,6-діазаспіро[3.3]гептил і 2-тіа-6-азаспіро[3.3]гептил.

50 [0272] У даному винаході, "3-6 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 3 до 6 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Його конкретні приклади включають групи, перераховані пізніше при визначенні "5-6 членного гетероциклоалкілу", а також оксетаніл.

55 [0273] У даному винаході, "4-6 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 4 до 6 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Його конкретні приклади включають групи, перераховані пізніше при визначенні "5-6 членного гетероциклоалкілу".

60 [0274] У даному винаході, "5-6 членний гетероциклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з 5 або 6 атомів, які утворюють кільце, що містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S і N. Конкретні приклади гетероциклоалкілу включають

піперазиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піролідиніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрофураніл.

[0275] У даному винаході, "3-6 членний оксациклоалкіл" означає насичену гетероциклічну групу, що складається з від 3 до 6 атомів, які утворюють кільце, що містять один або два атоми

кисню. Його конкретні приклади включають оксетаніл, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл.  
[0276] У даному винаході, "3-10 членний гетероциклоалкілокси" означає групу 3-10 членний гетероциклоалкіл-О-. У цьому контексті, 3-10 членний гетероциклоалкіл визначений вище. Його конкретні приклади включають оксиранілокси, оксетанілокси, тетрагідрофуранілокси і тетрагідропіранілокси. Переважним є тетрагідропіранілокси.

[0277] У даному винаході, "5-10 членний гетероциклоалкілокси" означає групу 5-10 членний гетероциклоалкіл-О-. У цьому контексті, 5-10 членний гетероциклоалкіл визначений вище. "5-10 членний гетероциклоалкілокси" являє собою, переважно, тетрагідропіранілокси або тетрагідрофуранілокси, особливо переважно, тетрагідропіранілокси.

[0278] У даному винаході, "4-6 членний гетероциклоалкілокси" означає групу 4-6 членний гетероциклоалкіл-О-. У цьому контексті, 4-6 членний гетероциклоалкіл визначений вище.

[0279] У даному винаході, "5-6 членний гетероциклоалкілокси" означає групу 5-6 членний гетероциклоалкіл-О-. У цьому контексті, 5-6 членний гетероциклоалкіл визначений вище.

[0280] У даному винаході, "3-6 членний гетероциклоалкілокси" означає групу 3-6 членний гетероциклоалкіл-О-. У цьому контексті, 3-6 членний гетероциклоалкіл визначений вище.

[0281] У даному винаході, "3-10 членний гетероциклоалкіл", "4-10 членний гетероциклоалкіл", "5-10 членний гетероциклоалкіл", "5-8 членний гетероциклоалкіл", "6-8 членний гетероциклоалкіл", "4-8 членний гетероциклоалкіл", "3-6 членний гетероциклоалкіл", "5-6 членний гетероциклоалкіл", "5-10 членний гетероциклоалкілокси", "3-6 членний гетероциклоалкілокси", "5-6 членний гетероциклоалкілокси" або "4-6 членний азотовмісний гетероциклоалкілокси" можуть бути заміщені заздалегідь визначеним замісником (замісниками). У цьому випадку, замісник (замісники) вводять у кожну з цих груп через вуглецевий атом або гетероатом, що утворюють кільце гетероциклоалкілу або гетероциклоалкілокси.

[0282] Коли Re (або Rx) являє собою 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra (або Ry), ця група містить, наприклад, від одного до трьох атомів азоту як групи, що утворюють кільце.

[0283] Коли Ra (або Ry) являє собою 5-10 членний гетероциклоалкілокси, 3-6 членний гетероциклоалкілокси або 4-6 членний гетероциклоалкілокси, ця група містить, наприклад, від одного до трьох атомів кисню або один атом азоту як групи, що утворюють кільце. Приклади гетероциклоалкілоксильної групи включають тетрагідропіранілокси, оксетанілокси, піролідинілокси, азетидинілокси і піперидинілокси.

[0284] Коли  $R^{10}$  (або  $R^{110}$ ) являє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл, 3-6 членний гетероциклоалкіл або 5-6 членний гетероциклоалкіл, ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки, переважно, атом азоту й атом кисню як групи, що утворюють кільце. Коли  $R^{10}$  (або  $R^{110}$ ) являє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл, 3-6 членний гетероциклоалкіл або 5-6 членний гетероциклоалкіл, ця група являє собою, переважно, морфолініл, гомоморфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, піролідиніл, азетидиніл, тетрагідропіраніл або тетрагідрофураніл, більш переважно, морфолініл. Ці групи, кожна, необов'язково заміщена замісником (замісниками), описаним як замісники для відповідної гетероциклоалкільної групи.

[0285] Коли  $R^{11}$  (або  $R^{111}$ ) являє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл або 5-6 членний гетероциклоалкіл, ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атома азоту й атома кисню, як групи, що утворюють кільце.

[0286] Коли  $R^{11}$  (або  $R^{111}$ ) являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкіл, 3-10 членний гетероциклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл або 5-6 членний гетероциклоалкіл, ця група являє собою, переважно, циклопентил, морфолініл, піролідиніл, гомоморфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, тетрагідропіраніл або тетрагідрофураніл, більш переважно, циклопентил, морфолініл або піролідиніл. Ці групи, кожна, необов'язково заміщена замісником (замісниками), описаним як замісники для відповідної циклоалкільної або гетероциклоалкільної групи.

[0287] Коли  $R^{12}$  (або  $R^{112}$ ) являє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл, 3-6 членний гетероциклоалкіл, або 5-6 членний гетероциклоалкіл, ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів,

вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки, переважно, атома азоту й атома кисню, як групи, що утворюють кільце.

5 [0288] Коли  $R^{12}$  (або  $R^{112}$ ) являє собою 5-10 членний гетероарил або 5-6 членний гетероарил, ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки, переважно, атома азоту й атома кисню, як групи, що утворюють кільце. Більш переважно, щоб ця група містила один атом азоту як гетероатом.

10 [0289] Коли  $R^{12}$  (або  $R^{112}$ ) являє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл, 3-6 членний гетероциклоалкіл, 5-6 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероарил або 5-6 членний гетероарил, ця група являє собою переважно морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, азетидиніл, тіоморфолініл, оксетаніл, піридиніл або 1,2,4-триазоліл, більш переважно, морфолініл, тетрагідрофураніл, піридиніл або 1,2,4-триазоліл. Ці групи, кожна, необов'язково заміщена замісником (замісниками), описаним як замісники для відповідної гетероциклоалкільної або гетероарильної групи.

15 [0290] Коли  $R^{13}$  (або  $R^{113}$ ) являє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл або 5-6 членний гетероциклоалкіл, ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки, переважно, атома азоту й атома кисню, як групи, що утворюють кільце.

20 [0291] Коли  $R^{13}$  (або  $R^{113}$ ) являє собою 4-10 членний гетероциклоалкіл, 5-10 членний гетероциклоалкіл або 5-6 членний гетероциклоалкіл, ця група являє собою переважно морфолініл, гомоморфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, піролідініл, азетидиніл або тетрагідропіраніл, більш переважно, морфолініл. Ці групи, кожна, необов'язково заміщена замісником (замісниками), описаним як замісники для відповідної гетероциклоалкільної групи.

25 [0292] Коли  $R^{10}$  (або  $R^{110}$ ),  $R^{11}$  (або  $R^{111}$ ),  $R^{12}$  (або  $R^{112}$ ),  $R^{13}$  (або  $R^{113}$ ) або  $R^{15}$  (або  $R^{115}$ ) являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, 3-10 членний гетероциклоалкіл, 3-8 членний гетероциклоалкіл, 5-6 членний гетероциклоалкіл (ці гетероциклоалкільні групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з замісників, описаних як замісники для відповідної гетероциклоалкільної групи, таких як оксо, атом галогену,  $C_{1-4}$  алкіл (де  $C_{1-4}$  алкільна група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами)), або 5-10 членний гетероарил, ця циклоалкільна група являє собою, переважно, циклопентил, циклогексил або циклобутил (ці групи, кожна, необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами); ця гетероциклоалкільна група являє собою, переважно, тетрагідрофураніл, піролідініл, морфолініл, гомоморфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл або тетрагідропіраніл (ці групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними вище); і ця гетероарильна група являє собою, переважно, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, 1,2,4-триазоліл. Циклоалкільна група являє собою, більш переважно, циклопентил (ця група необов'язково заміщена однією або більше гідроксильними групами); гетероциклоалкільна група являє собою, більш переважно, тетрагідрофураніл, піролідініл або морфолініл (ці групи, кожна, необов'язково заміщена одним або більше замісниками, описаними вище); і гетероарильна група являє собою, більш переважно, піридиніл.

45 [0293] Коли  $Ar^1$  (або  $Ar^{101}$ ) являє собою 5-10 членний гетероарил або 5-6 членний гетероарил, ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню й атома сірки як групи, що утворюють кільце.  $Ar^1$  (або  $Ar^{101}$ ) необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з Rb (або  $Rz^1$ ; те ж саме стосується опису нижче), Rc (або  $Rz^2$ ; те ж саме стосується опису нижче), і Rd (або  $Rz^3$ ; те ж саме стосується опису нижче), тобто, необов'язково заміщений за допомогою Rb, Rc або Rd, Rb і Rc, Rc і Rd, або Rb і Rd, або Rb, Rc і Rd.

50 [0294] Коли Rd (або  $Rz^3$ ) являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$  (або  $R^{114}$ ), ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атом азоту, атома кисню й атома сірки, як групи, що утворюють кільце.

55 [0295] Коли Rd (або  $Rz^3$ ) являє собою 5-10 членний гетероарил або 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{14}$  (або  $R^{114}$ ), ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атома азоту й атома сірки, як групи, що утворюють кільце.

60 [0296] Коли  $R^{14}$  (або  $R^{114}$ ; те ж саме стосується опису нижче) являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл, ця група містить, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, вибраних з атома азоту й атома кисню, як групи, що утворюють кільце. Коли  $R^{14}$  являє собою 5-10 членний

гетероциклоалкіл, ця група являє собою переважно 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, 2-азаспіро[3.3]гептил, 2,6-діазаспіро[3.3]гептил або 2-тіа-6-азаспіро[3.3]гептил, особливо переважно, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил.

[0297] Коли Re (або Rx) являє собою C<sub>6-10</sub> арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra (або Ry), або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Ra (або Ry), ця група заміщена, наприклад, за допомогою від 1 до 4 замісників Ra (або Ry), переважно, від 1 до 3 замісників Ra (або Ry).

[0298] Коли R<sup>10</sup> (або R<sup>110</sup>; те ж саме стосується опису нижче), R<sup>11</sup> (або R<sup>111</sup>; те ж саме стосується опису нижче), R<sup>12</sup> (або R<sup>112</sup>; те ж саме стосується опису нижче), R<sup>13</sup> (або R<sup>113</sup>; те ж саме стосується опису нижче) або R<sup>15</sup> (або R<sup>115</sup>; те ж саме стосується опису нижче) являє собою C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, ця група заміщена, наприклад, за допомогою від 1 до 5 гідроксильних груп, переважно, від 1 до 4 гідроксильних груп.

[0299] Коли R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> або R<sup>15</sup> являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше оксогрупами, ця група заміщена, наприклад, за допомогою від 1 до 3 оксогруп, переважно, 1 або 2 оксогруп.

[0300] Коли R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> або R<sup>15</sup> являє собою C<sub>3-6</sub> циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше гідроксильними групами, ця група заміщена, наприклад, за допомогою від 1 до 3 гідроксильних груп, переважно, 1 або 2 гідроксильних груп.

[0301] Коли Rb, Rc або Rd являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, C<sub>6-10</sub> арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, ця група заміщена, наприклад, за допомогою від 1 до 4 замісників R<sup>14</sup>, переважно, від 1 до 3 замісників R<sup>14</sup>.

[0302] Коли R<sup>4</sup> являє собою C<sub>6-10</sub> арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками Rg, ця C<sub>6-10</sub> арильна група являє собою, переважно, феніл.

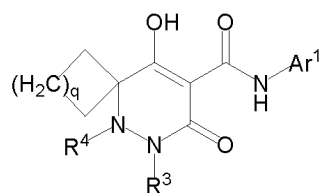
[0303] У групі -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>, R<sup>39</sup> являє собою, переважно, атом водню або C<sub>1-3</sub> алкіл, більш переважно, метил. R<sup>40</sup> являє собою, переважно, C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>1-3</sub> алкоксизаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>v1</sub>COOR<sup>57</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>v2</sub>-COOR<sup>57</sup>, 4-6 членний гетероциклоалкіл, групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-SO<sub>3</sub>H або групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>x1</sub>-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>x2</sub>-SO<sub>3</sub>H, більш переважно, метоксіетил, 2-метокси-1,1-диметилетил, 2-метокси-2-метил-1-пропіл, групу -C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>-(COOH)<sub>2</sub>, групу -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-(COOH)<sub>2</sub>, оксетаніл, метил, групу -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>H, або групу -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H. Приклади групи -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup> включають N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно. У цьому контексті, "[N-((C<sub>1-3</sub> алкокси)C<sub>1-4</sub> акіл)-N-(C<sub>1-3</sub> алкіл)аміно]" визначений вище. Група -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup> являє собою, переважно, N-(2-метоксіетил)-N-(метил)аміно, [N-(2-метокси-1,1-диметилетил)-N-(метил)аміно]етокси, [N-(2-метокси-2,2-диметилетил)-N-(метил)аміно]етокси, групу -NH-CH(COOH)-CH<sub>2</sub>(COOH), групу -NH-CH(CH<sub>2</sub>COOH)-CH<sub>2</sub>COOH, N-оксетаніл-N-метиламіно, диметиламіно, групу -NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>H або групу -NH-CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H.

[0304] У групі -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>)<sub>q2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, q<sub>1</sub> являє собою, переважно, 2, і q<sub>2</sub> являє собою, переважно, ціле число, вибране в діапазоні від 2 до 5. R<sup>41</sup> являє собою, переважно, атом водню або метил, і R<sup>42</sup> являє собою, переважно, C<sub>1-6</sub> алкіл (переважно, н-гексил), заміщений за допомогою від 1 до 5 гідроксильних груп (переважно, 5 гідроксильних груп) або метоксіетил.

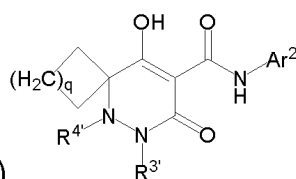
[0305] У групі -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>r1</sub>)<sub>r2</sub>-C(O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, r<sub>1</sub> являє собою, переважно, 2 або 3, і R<sub>2</sub> являє собою переважно 1. R<sup>43</sup> являє собою, переважно, метил. R<sup>44</sup> являє собою, переважно, C<sub>1-6</sub> алкіл (переважно, н-гексил), заміщений за допомогою від 1 до 5 гідроксильних груп (переважно, 5 гідроксильних груп).

[0306] Сполука формули (I), де R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, утворюють C<sub>3-6</sub> насичене карбоциклічне кільце, можуть бути представлені наступною формулою (I-a) або (I-b):

[0307]



(I-a)

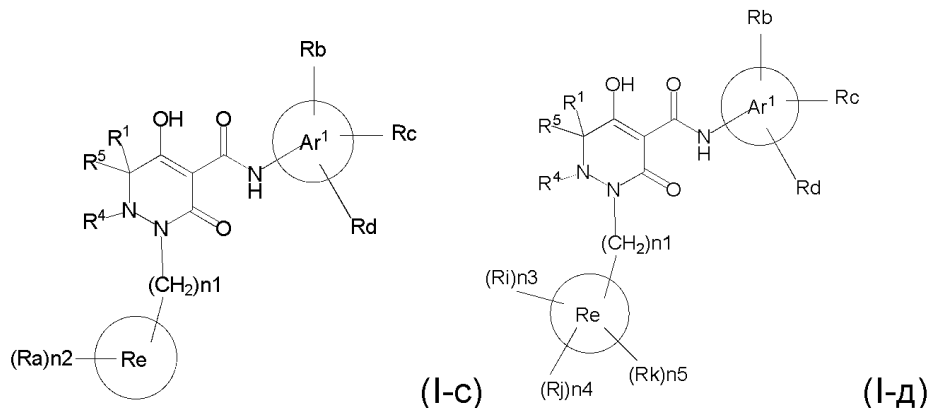


(I-b)

[0308] Група  $-(CH_2)_k-$ , де  $k$  являє собою 0, означає одинарний хімічний зв'язок.

[0309] У даному винаході, сполука формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re, може бути представлена формулою (I-с), наведеною нижче. У даному винаході, сполука формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, заміщений Re, Re заміщений за допомогою від одного до трьох замісників Ra, і від одного до трьох замісників Ra являють собою один замісник, вибраний з Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані з комбінації Ri і Rj, Ri і Rk, і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk, може бути представлена формулою (I-д), наведеною нижче.

[0310]



[0311] У формулі (I-с),  $n_1$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4;  $n_2$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 0 або більше;  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Ar^1$ , Ra, Rb, Rc, Rd і Re визначені в будь-якому одному з пунктів (1-1) - (1-48), (2-1) - (2-25), (3-1) - (3-12), (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12), і (6-1) - (6-10). У формулі (I-д),  $n_3$ ,  $n_4$  і  $n_5$ , кожен незалежно, являє собою ціле число, вибране з 0 і 1, за умови, що щонайменше один з  $n_3$ ,  $n_4$  і  $n_5$  являє собою 1;  $n_1$  визначений вище;  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Ar^1$ , Rb, Rc, Rd і Re визначені в будь-якому одному з пунктів (1-1) - (1-48), (2-1) - (2-25), (3-1) - (3-12), (4-1) - (4-12), (5-1) - (5-12) і (6-1) - (6-10).

У даному винаході,  $n_2$  являє собою, переважно, ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 4, більш переважно, ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 3.

[0312] У даному винаході, фраза "необов'язково заміщений" або "заміщений" означає "необов'язково заміщений за допомогою одного замісника" або "заміщений за допомогою одного замісника", відповідно, за винятком випадків, коли зазначене число замісників (наприклад, "за допомогою одного або більше", "за допомогою від одного до трьох", "за допомогою одного або двох", "за допомогою двох" або "за допомогою одного"). Наприклад, "В необов'язково заміщений за допомогою А" і "В заміщений за допомогою А", означає "В необов'язково заміщений за допомогою одного А" і "В заміщений за допомогою одного А", відповідно.

[0313] У даному винаході, приклади солі сполуки, представленої формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-с) або (I-д), включають солі приєднання кислоти і солі приєднання основи. Приклади солей приєднання кислоти включають гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, фосфат, фосфонат і сульфат; сульфонати, такі як метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат і п-толуолсульфонат; і карбоксилати, такі як ацетат, цитрат, малат, тарtrat, сукцинат, саліцилат, малеат, фумарат, бензоат, малонат, гліколат, оксалат, глюкуронат, адипат, глутарат, кетоглутарат, і гіпурат. Приклади солей приєднання основи включають солі лужних металів, такі як натрієва сіль і калієва сіль; солі лужноземельних металів, такі як магнієва сіль і кальцієва сіль; солі амонію, такі як сіль амонію, сіль алкіламонію, сіль діалкіламонію, сіль триалкіламонію і сіль тетраалкіламонію; і солі амінокислот, такі як сіль лізину, сіль аргініну, сіль гліцину, сіль валіну, сіль треоніну, сіль серину, сіль проліну і сіль аланіну. Кожну з цих солей одержують шляхом контактування сполуки з кислотою або основою, застосовуваними у фармацевтичному виробництві.

[0314] У даному винаході, сполука, представлена формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-с) або (I-д), або її сіль може являти собою ангідрат або може утворювати сольват, такий як гідрат. У цьому контексті, "сольват" стосується твердої речовини, утвореної комплексом молекули сполуки і молекули розчинника, і він стосується, наприклад, гідрату, утвореного з води як розчинника. Сольват, що не є гідратом, включає тверду речовину, що містить спирт (наприклад, метанол, етанол і н-пропанол), диметилформамід або інші подібні розчинники.

[0315] Сполука, представлена формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-с) або (I-д), і її сіль можуть існувати у вигляді декількох таутомерів, наприклад, у keto- і enolних формах, імінових і



енамінових формах і у вигляді їхніх сумішей. Такі таутомери присутні у вигляді таутомерної суміші в розчині. У твердій формі, один з таутомерів звичайно є переважним. Незважаючи на те, що у винаході може бути описаний один з таутомерів, проте, усі таутомери сполуки даного винаходу включені в даний винахід.

5 [0316] Даний винахід додатково включає всі стереоізомери (наприклад, енантіомери і діастереомери (зокрема цис- і транс-геометричні ізомери)) сполуки, представленої формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), рацемати ізомерів і інші суміші. Сполука даного винаходу може мати, наприклад, один або більше асиметричних атомів. Сполука даного винаходу включає рацемічні суміші, діастереоізомерні суміші і енантіомери такої сполуки.

10 [0317] Сполука, представлена формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), може бути отримана у вільній формі. У цьому випадку, сполука у вільній формі може бути перетворена стандартним методом у сіль, що може утворювати сполука, або в гідрат або сольват сполуки або солі сполуки.

15 [0318] Як варіант, сполука, представлена формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), може бути отримана у вигляді солі, гідрату або сольвату сполуки. У цьому випадку, ця форма може бути перетворена у вільну форму сполуки стандартним методом.

[0319] Кожен елемент, що входить до складу сполуки, представленої формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), може являти собою будь-який ізотоп. Даний винахід містить у собі сполуку формули (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), що містить такий ізотоп. Ізотоп у сполуці стосується різновиду елемента, при якій щонайменше один атом замінений на атом з таким же атомним номером (з таким же числом протонів), але з масовим числом, що відрізняється (сумарним числом протонів і нейтронів). Приклади ізотопу, що міститься в лікарському препараті даного винаходу, включають атом водню, атом вуглецю, атом азоту, атом кисню, атом фосфору, атом сірки, атом фтору й атом хлору, зокрема  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  і  $^{36}\text{Cl}$ . Зокрема, радіоізотоп, такий як  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , що піддаються радіоактивному розпаду, застосовують, наприклад, при дослідженні *in vivo* розподілу лікарського препарату або сполуки в тканинах. Стабільні ізотопи рідко відхиляються від своєї поширеності в природі без розпаду і також не мають радіоактивності. Тому, ці стабільні ізотопи при застосуванні безпечні. Ізотоп у сполуці, що служить як активний інгредієнт у лікарському препараті даного винаходу, може бути перетворений стандартним методом шляхом заміни реагенту, використовуваного в синтезі, на реагент, що містить відповідний ізотоп.

[0320] Сполука, представлена формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), може бути введена у формі проліків. Даний винахід також включає такі проліки сполуки, представленої формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d). У цьому контексті, "проліки" даного винаходу означає похідне сполуки формули (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), що перетворюється після введення в сполуку формули (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d) або її фармацевтично прийнятну сіль ферментативного або неферментативного розпаду при фізіологічних умовах. Проліки можуть бути неактивними, коли їх вводять пацієнту. Проліки перетворюються *in vivo* в активну сполуку формули (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d).

40 [0321] Проліки перетворюється, наприклад, у необхідну фармацевтичну форму при конкретній величині рН або в результаті впливу ферменту. Проліки звичайно являють собою сполуку, що утворює вільну кислоту *in vivo*, і сполуку, що має ефірну групу, яка гідролізується. Така ефірна група, яка гідролізується, являє собою, наприклад, але цим не обмежуючись, групу, представлену формулою  $-\text{COOR}_x$ , де  $R_x$  вибирають з  $\text{C}_{1-4}$  алкілу,  $\text{C}_{2-7}$  алканойлоксиметилу, 1- $(\text{C}_{4-9}$  алканойлокси)етилу, 1-метил-1- $(\text{C}_{5-10}$  алканойлокси)етилу,  $(\text{C}_{3-6}$  алкокси)карбонілоксиметилу, 1- $[(\text{C}_{4-7}$  алкокси)-карбонілокси]етилу, 1-метил-1- $[(\text{C}_{5-8}$  алкокси)карбоніл-оксі]етилу, N- $[(\text{C}_{3-9}$  алкокси)карбоніл]амінометилу, 1-N- $[(\text{C}_{4-10}$  алкокси)-карбоніл]аміно)етилу, 3-фталідилу, 4-критонолактонілу,  $\gamma$ -бутиролактон-4-ілу, [N, N-ді $(\text{C}_{1-2}$  алкіл)аміно] $\text{C}_{2-3}$  алкілу (наприклад, N, N-диметиламіноетилу), (карбамоїл) $\text{C}_{1-2}$  алкілу, [N, N-ді $(\text{C}_{1-2}$  алкіл)карбамоїл] $\text{C}_{1-2}$  алкілу, (піперидино) $\text{C}_{2-3}$  алкілу, (піролідино) $\text{C}_{2-3}$  алкілу і (морфоліно) $\text{C}_{2-3}$  алкілу.

[0322] Лікарський препарат даного винаходу

Один аспект даного винаходу пропонує лікарський препарат і фармацевтичну композицію, що містить сполуку, представлену формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), або її сіль, або сольват сполуки або сольват солі сполуки.

55 [0323] Лікарський препарат даного винаходу містить сполуку, представлену формулою (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c) або (I-d), як активний інгредієнт і додатково містить фармацевтично прийнятний носій. Використовуваний у винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" означає одну або більше сумісних твердих або рідких допоміжних речовин або інкапсулюючих матеріалів, що підходять для введення ссавцям. Використовуваний у винаході термін  
60 "фармацевтично прийнятний" означає фармацевтично прийнятний з погляду ефективності,

безпеки і так далі. Використовуваний фармацевтично прийнятний носій підходить для уведення тварині, переважно, ссавцю, що піддається лікуванню, з погляду безпеки, і має досить високу чистоту.

[0324] Приклади матеріалу, що може бути використаний як фармацевтично прийнятний носій, включають цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу і її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза і метилцелюлоза; порошок трагантової камеді; солод; желатин; тальк; тверді ковзні речовини, такі як стеаринова кислота і стеарат магнію; сульфат кальцію; рослинні олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сезамова олія, маслинова олія, кукурудзяна олія й олія какао; багатоатомні спирти, такі як пропіленгліколь, гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; альгінову кислоту; емульгатори, такі як TWEEN; зволожуючі засоби, такі як лецитин; забарвлюючі речовини; ароматизатори; таблетуючі речовини; стабілізатори; антиоксиданти; антисептики; апірогенну воду; ізотонічний фізіологічний розчин; і розчини фосфатного буфера.

[0325] Сполука даного винаходу може застосовуватися як інгібітор NaPi-IIb або як профілактичний і/або терапевтичний засіб для гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу або хронічної ниркової недостатності. У цьому випадку, приклади способу уведення включають пероральний, ректальний, парентеральний (внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або підшкірний), інтрацистернальний, інтравагінальний, інтраперитонеальний, інтравезикальний і місцевий (краплі, порошок, мазь, гель або крем) способи й інгаляцію (у порожнину рота або з використанням назальних спреїв). Приклади лікарської форми включають таблетки, капсули, гранули, порошки, пігулки, водні і неводні пероральні розчини і суспензії і парентеральні розчини, завантажені в контейнери, призначені для поділу на індивідуальні дози. Як варіант, лікарська форма може бути призначена для різних способів уведення, включаючи форми з контрольованим вивільненням у вигляді підшкірного імплантата.

[0326] Ці препарати одержують добре відомим методом з використанням добавок, таких як наповнювачі, ковзні речовини (речовини для утворення покриття), зв'язуючі, дезінтегранти, стабілізатори, коригуючі речовини і розріджувачі.

[0327] Приклади наповнювачів можуть включати крохмалі, такі як крохмаль, картопляний крохмаль і кукурудзяний крохмаль, лактозу, кристалічну целюлозу і гідрофосфат кальцію.

[0328] Приклади речовин для утворення покриття можуть включати етилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропіл-метилцелюлозу, шелак, тальк, карнаубський віск і парафін.

[0329] Приклади зв'язуючих можуть включати полівінілпіролідон, макрогол і ті ж сполуки, що перераховані як наповнювачі.

[0330] Приклади дезінтегрантів можуть включати ті ж сполуки, що перераховані як наповнювачі, і хімічно модифіковані крохмалі і целюлози, такі як кроскарбоксиметилцелюлоза натрію, карбоксиметилкрохмаль натрію, і зшитий полівінілпіролідон.

[0331] Приклади стабілізаторів можуть включати: п-гідрокси-бензоатні ефіри, такі як метилпарабен і пропілпарабен; спирти, такі як хлорбутанол, бензиловий спирт, і фенілетиловий спирт; бензалконію хлорид; феноли, такі як фенол і крезол; тимеросал; дегідрооцтову кислоту і сорбінову кислоту.

[0332] Приклади коригуючих речовин можуть включати звичайно використовувані підсолоджувачі, підкислювачі й ароматизатори.

[0333] Рідкі препарати можуть бути приготовлені з використанням розчинника, такого як етанол, фенол, хлоркрезол, очищена вода або дистильована вода.

[0334] Приклади поверхнево-активних речовин або емульгаторів можуть включати поліоксил 40 стеарат і лауромакрогол.

[0335] Коли сполуку даного винаходу застосовують як інгібітор NaPi-IIb, інгібітор PiT-1, інгібітор PiT-2 або профілактичний і/або терапевтичний засіб для гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу або хронічної ниркової недостатності, використовувана кількість лікарського препарату даного винаходу буде різною залежно від симптомів, віку, маси тіла, відносного стану здоров'я, присутності інших медикаментів, способів введення і інших подібних факторів. У випадку пероральних засобів, загальна ефективна кількість, наприклад, для пацієнта (теплокровної тварини, зокрема, людини), становить, переважно, від 1 до 20 мг/кг маси тіла, більш переважно, від 1 до 10 мг/кг маси тіла, на добу в розрахунку на кількість активного інгредієнта (сполуки даного винаходу, представлені формулою (I)). Добова доза для дорослого пацієнта, що має нормальну масу тіла, становить, переважно, величину в діапазоні від 60 до 1200 мг.

[0336] Далі будуть наведені загальні методи синтезу сполуки даного винаходу і приклади.

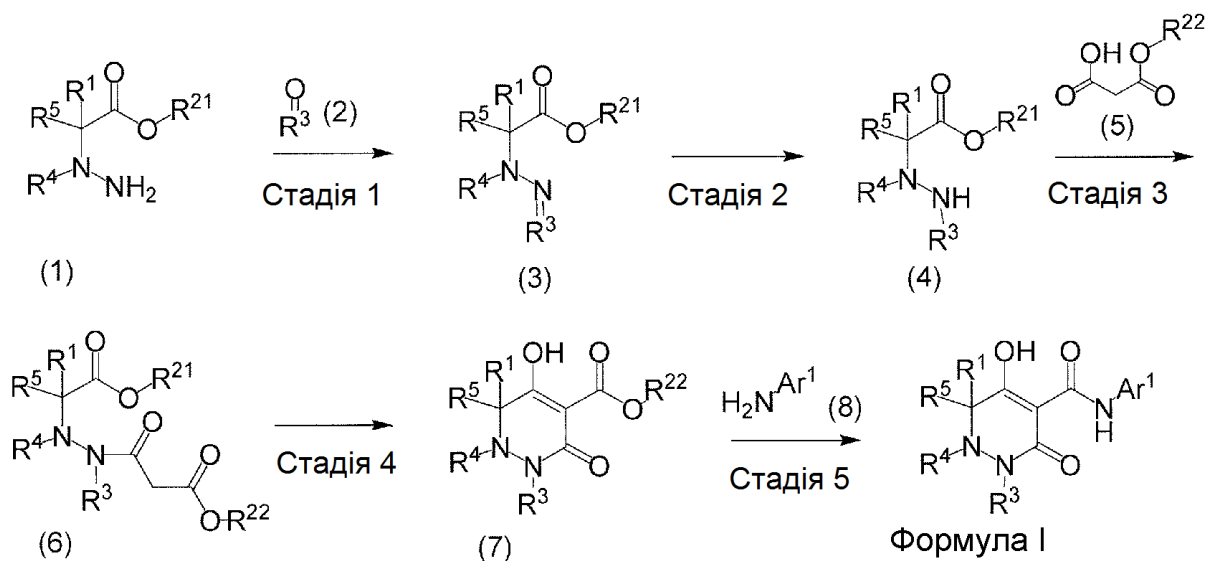
[0337] Загальний метод синтезу

Сполука даного винаходу може бути синтезована різними методами. Деякі з методів будуть описані з посиланням на схеми, показані нижче. Ці схеми наводяться тільки з метою ілюстрації, і даний винахід не обмежується хімічними реакціями й умовами, описаними в них. Незважаючи на те, що деякі замісники виключені з наведених нижче схем, для того щоб було легше розібратися в схемах, проте, таке виключення не потрібно розглядати як обмеження при розкритті схем. Типові сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані з використанням відповідних проміжних сполук, відомих у техніці сполук і реагентів. В описаних нижче схемах загальних методів синтезу, змінні групи, представлені  $R^1$ ,  $R^2$  і так далі, і змінні, представлені  $n$  і так далі, мають такі ж значення, як значення змінних груп, представлених  $R^1$ ,  $R^2$  і так далі, і змінних, представлених  $n$  і так далі, у сполуках, представлених визначеними у винаході загальними формулами.

[0338] Сполука даного винаходу може бути синтезована за допомогою методів синтезу, показаних нижче.

[0339] Схема 1 (Метод А)

[0340]



[0341] де  $R^{21}$  представляє  $C_{1-3}$  алкіл,  $R^{22}$  представляє  $C_{1-5}$  алкіл, і  $R^3=O$  (2) представляє альдегід або кетон, що утворюється в результаті перетворення вуглецевого атома в положенні утворення зв'язку в алкілі, представленому  $R^3$ , у карбоніл.

Стадія 1 включає реакцію сполуки формули (1) з альдегідом або кетоном (2) у відповідному розчиннику, такому як метанол або дихлорметан, з одержанням сполуки (3). Реакцію проводять при температурі, наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до кімнатної температури, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отримане похідне гідразону (3) виділяють за допомогою загального методу, і воно може бути очищене, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0342] У науковій літературі описане велике число застосовних методів для синтезу гідразину (1), показаного на схемі 1 (ця реакція може бути здійснена відповідно до методик, описаних, наприклад, у публікаціях Synthetic communications, 40, 654-660; 2010, Journal of Heterocyclic Chemistry, 24 (3), 725-731; 1987, і Synthesis, (6), 423-424; 1979).

[0343] Стадія 2 включає відновлення гідразону (3) у присутності відновника, такого як ціаноборгідрид натрію або піридин-боран, у відповідному розчиннику, такому як метанол або оцтова кислота, з одержанням гідразину (4). Реакцію проводять при температурі, наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ , протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 60 годин. Отриманий гідразин (4) виділяють за допомогою загального методу, і він може бути очищений, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0344] Стадія 3 включає реакцію гідразину (4) з напівестером (5) при використанні конденсуючого реагенту, такого як N, N'-дихлорогексилкарбодіімід (DCC), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлориду n-гідрат (DMT-MM), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилметилуронію гексафтор-фосфат (HATU), бром-трис-піролідино-фосфонію гексафторфосфат (PyBrop) або 1-пропанфосфінової кислоти циклічний ангідрид (T3P), у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, ацетонітрил, тетрагідрофуран або етилацетат. Реакцію проводять при

температурі, наприклад, від 0°C до 50°C, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману ефірну форму (6) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0345] Напівефір (5), показаний на схемі 1, може бути синтезований з кислоти Мельдрума і спирту (ця реакція може бути здійснена відповідно до методики, описаної, наприклад, у публікації *Organic Letters*, 7 (3), 463-465; 2005).

[0346] Стадія 4 включає циклізацію ефірної форми (6) з використанням основи, такої як карбонат калію, карбонат цезію, метоксид натрію або гідрид натрію у відповідному розчиннику, такому як метанол, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, діетиловий ефір або тетрагідрофуран. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до 110°C, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману циклізовану форму (7) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

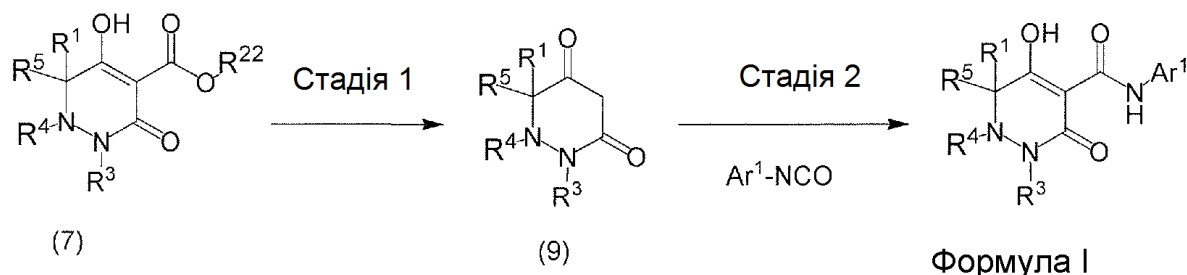
[0347] Стадія 5 включає реакцію циклізованої форми (7) з різними амінами (8) у відповідному розчиннику, такому як бензол, толуол, ксилол, етилацетат, тетрагідрофуран, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід або диметилсульфоксид. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 50°C до 120°C протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 5 годин. Отриману амідну форму (формула I) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0348] R<sup>21</sup> являє собою, переважно, метил, і R<sup>22</sup> являє собою, переважно, метил або ізобутил.

[0349] Сполука формули I може бути також синтезована за допомогою реакції між кето-формою (9) і ізоціанатом, як показано на схемі 2 (метод B).

[0350] Схема 2 (метод B)

[0351]



[0352] де R<sup>22</sup> визначений на схемі 1.

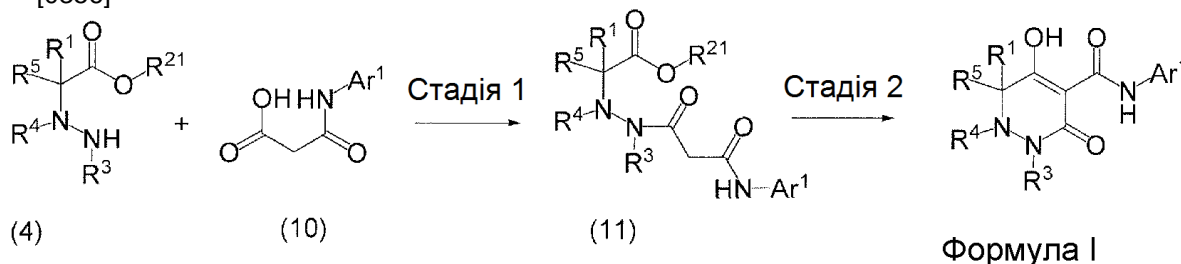
Кето-форма (9) як продукт стадії 1 може бути синтезована шляхом декарбоксилювання ефірної форми (7) (цю реакцію можна здійснити відповідно до методики, описаної, наприклад, у публікації *Synthesis*, (15), 2487-2491; 2009).

[0353] Стадія 2 включає реакцію кето-форми (9) з ізоціанатом у присутності основи, такої як гідрид натрію, карбонат калію або карбонат цезію, у відповідному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід або тетрагідрофуран. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до 50°C, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 5 годин. Отриману амідну форму (формула I) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0354] Сполука формули I може бути також синтезована шляхом циклізації амідної форми, як показано на схемі 3 (метод C).

[0355] Схема 3 (метод C)

[0356]



[0357] де  $R^{21}$  визначений на схемі 1.

[0358] Стадія 1 включає реакцію гідразину (4) з напівамідом (10) у присутності конденсуючого реагенту, такого як N, N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлориду n-гідрат (DMT-MM), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU), бром-трис-піролідинофосфонію гексафторфосфат (PyBrop), або 1-пропанфосфінової кислоти циклічний ангідрид (T3P), у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, ацетонітрил, тетрагідрофуран або етилацетат. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до 50°C, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману амідну форму (11) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

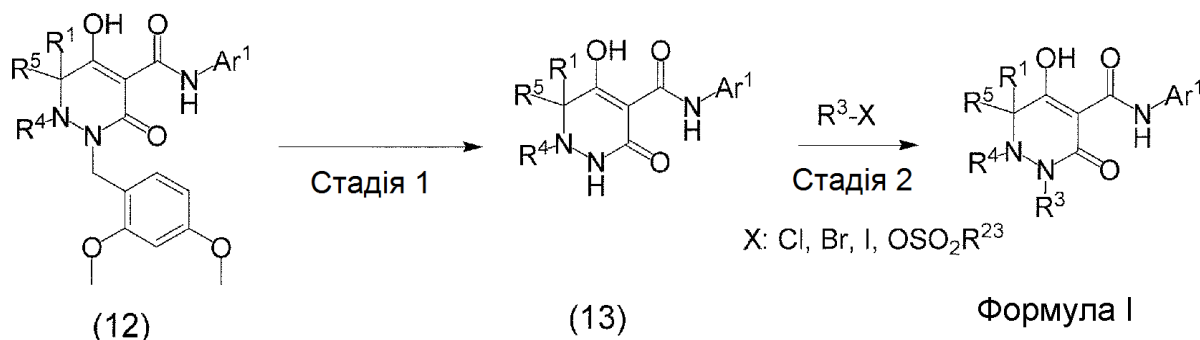
[0359] Напівамід (10), показаний на схемі 3, може бути синтезований з кислоти Мельдрума й аміну (цю реакцію можна здійснити відповідно до методики, описаної, наприклад, у публікації Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19 (13), 3632-3636; 2009).

[0360] Стадія 2 включає циклізацію амідної форми (11) при використанні основи, такої як метоксид натрію, карбонат калію, карбонат цезію або гідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід або тетрагідрофуран. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до 110°C, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману сполуку формули I виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0361] Сполука формули I може бути також синтезована шляхом алкілювання, як показано на схемі 4 (метод D).

[0362] Схема 4 (метод D)

[0363]



[0364] Нижче будуть показані три типові методи проведення стадії 1.

[0365] Метод 1 включає дебензилювання сполуки (12) з використанням паладієвого каталізатора, такого як паладій(0)-вугілля або гідроксид паладію(II)-вугілля, або платиновий каталізатор, такий як оксид платини (PtO<sub>2</sub>), у відповідному розчиннику, такому як метанол, етилацетат, N, N-диметилформамід або N, N-диметилацетамід, в атмосфері водню. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 1 години до 24 годин. Метод 2 включає реакцію сполуки (12) у присутності окислювача, такого як 2,3-дихлор-5,6-диціано-п-бензохінон або гексаніtratoцерат(IV) амонію у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан або ацетонітрил. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 1 години до 60 годин. Метод 3 включає реакцію сполуки (12) у присутності органічної кислоти, такої як трифтороцтова кислота або трифторметансульфонова кислота, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан або метанол. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 5 годин. Отриману NH форму (13) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0366] Стадія 2 включає реакцію NH форми (13) з алкілюючим реагентом, таким як алкілгалогенід або алкілсульфонат, у присутності відповідної основи, такої як гідрид натрію, третбутоксид калію або третамілат калію у відповідному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, тетрагідрофуран або диметилсульфоксид. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчинника протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману сполуку формули I виділяють за

допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0367] У фрагменті  $-\text{OSO}_2\text{R}^{23}$ , показаному на цій схемі,  $\text{R}^{23}$  являє собою  $\text{C}_{1-5}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, або арил, де арильна група

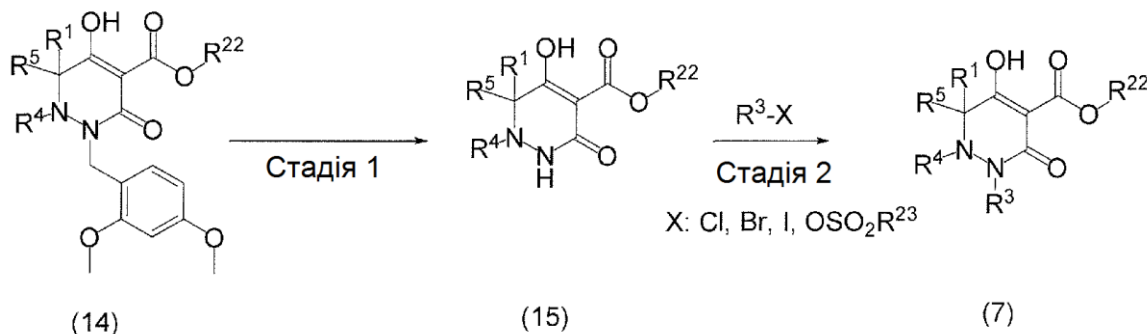
необов'язково заміщена одним або більше атомами галогену або алкільними групами. Конкретні приклади  $\text{R}^{23}$  включають метил, трифторметил, феніл, і 4-метилфеніл.

[0368] Сполука формули I може бути також синтезована шляхом алкілювання, як показано на

схемі 5 (метод E).

[0369] Схема 5 (Метод E)

[0370]



[0371] де  $\text{R}^{22}$  визначений на схемі 1.

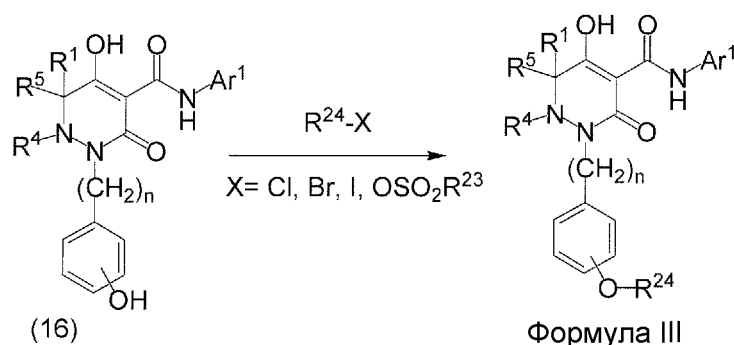
Реакція на стадії 1 схеми 5 (метод E) може бути здійснена в такий же спосіб, як на стадії 1 схеми 4 (метод D).

[0372] Реакція на стадії 2 схеми 5 (метод E) може бути здійснена в такий же спосіб, як на стадії 2 схеми 4 (метод D). Сполука формули I може бути отримана в такий же спосіб, як на стадії 5 схеми 1, з отриманої ефірної форми (7).

[0373] Метод введення бічного ланцюга

Схема 6 (метод F)

[0374]



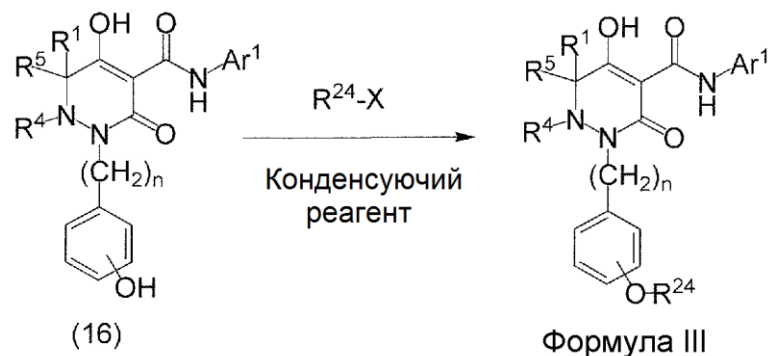
[0375] де  $n$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 10, і  $\text{R}^{24}$  являє собою  $\text{C}_{1-8}$  алкокси, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $\text{R}^{12}$ .

Метод на схемі 6 (метод F) включає реакцію похідного фенолу (16) з алкілюючим реагентом, таким як алкілгалогенід або алкілсульфонат, у присутності відповідної основи, такої як гідрид натрію, карбонат калію, карбонат цезію, третбутоксид калію або пентоксид калію, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, ацетонітрил, N, N-диметилформамід, N, N-ацетамід, диметилсульфоксид або ацетон. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 12 годин. Отриману сполуку, представлену формулою III, виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією. Сполука, отримана за схемою 6, може бути піддана, якщо це необхідно, реакції видалення різних захисних груп і інших перетворень для синтезу похідного.

[0376] Схема 7 (метод G)

[0377]



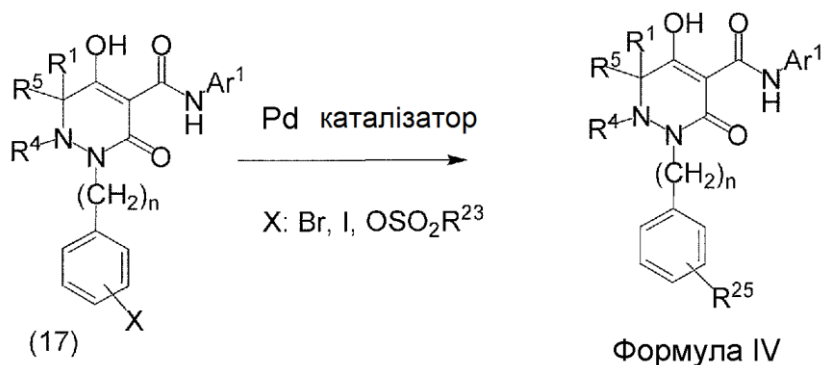


де  $n$  і  $R^{24}$  визначені на схемі 6.

[0378] Метод за схемою 7 (метод G) включає реакцію похідного фенолу (16) з різними спиртами з використанням відповідного реагенту Міцунобу, такого як діетил азодикарбоксилат (DEAD), діізопропіл азодикарбоксилат (DIAD), N, N,N',N'-тетраізопропілазодикарбоксамід (TIPA), 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (ADDP), або N, N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамід (TMAD), у присутності відповідного органічного реагенту тривалентного фосфору, такого як трифенілфосфін або трибутилфосфін, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, толуол або бензол. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчинника протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману сполуку, представлену формулою III, виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією. Сполука, отримана за схемою 7, може бути піддана, якщо це необхідно, реакції видалення різних захисних груп і інших перетворень для синтезу похідного.

[0379] Схема 8 (метод H)

[0380]



[0381] де  $n$  являє собою ціле число, вибране в діапазоні від 1 до 10, і  $R^{25}$  являє собою ( $C_{1-4}$  алкокси)карбоніл,  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-10}$  алкініл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{11}$ , або  $C_{1-4}$  алкілтіо, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{13}$ .

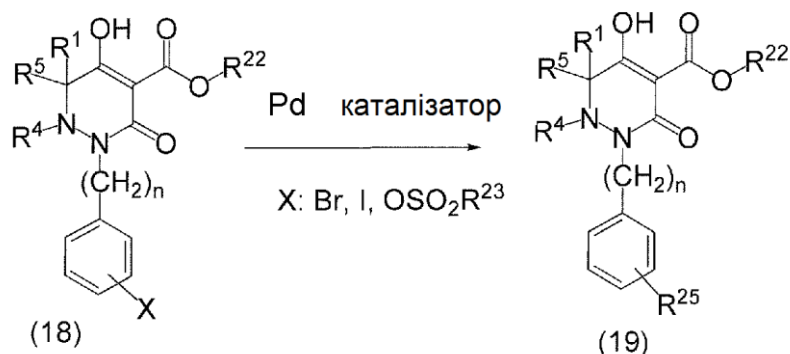
Метод за схемою 8 (метод H) включає реакцію похідного бромбензолу або йодбензолу (17) з використанням паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) ( $Pd(Ph_3P)_4$ ), тріс(дифенілдіенацетон)дипаладій(0) ( $Pd_2(dba)_3$ ), комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлорид-дихлорметан ( $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ ), ацетат паладію(II) ( $Pd(OAc)_2$ ), або дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) ( $PdCl_2(Ph_3P)_2$ ), доповненого, якщо це необхідно, фосфіновим лігандом, таким як трифенілфосфін ( $Ph_3P$ ), тритретбутилфосфін ( $tBu_3P$ ) або три-о-толілфосфін ( $(o-tol)_3P$ ), мідного каталізатора, такого як йодид міді(I), і відповідної основи, такої як карбонат натрію, триетиламін або карбонат калію, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, толуол, бензол, 1,2-диметоксіетан, 1,4-діоксан, етанол або ацетонітрил, для того щоб ввести в нього, наприклад, сірку, алкан, алкін або алкоксикарбоніл. Коли  $R^{25}$  являє собою ( $C_{1-4}$  алкокси)карбоніл, як реагент у реакції можуть бути використані, наприклад, монооксид вуглецю і  $C_{1-4}$  спирт. Коли  $R^{25}$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{10}$ , або  $C_{2-10}$  алкініл, як реагент у реакції можуть бути використані, наприклад, ацетилен або ( $C_{1-8}$  алкіл)- $C \equiv CH$ . Коли  $R^{25}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкілтіо, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $R^{13}$ , як реагент у реакції можуть бути використані, наприклад,  $C_{1-4}$  алкілмеркаптан. Реакцію проводять при температурі, наприклад,

від 0°C до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 60 годин. Отриману сполуку, представлену формулою IV, виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією. Сполука, отримана за схемою 8, може бути піддана, якщо це необхідно, реакції гідрування

5 подвійного зв'язку або потрійного зв'язку, реакції окислювання або реакції алкілювання атоми сірки, реакції видалення різних захисних груп і інших перетворень для синтезу похідного.

[0382] Схема 9 (метод I)

[0383]

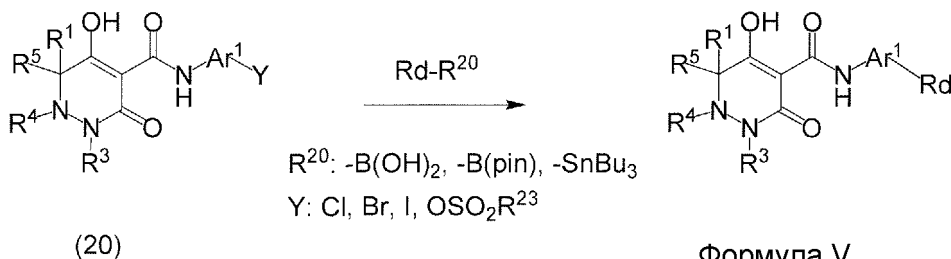


[0384] де R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> і R<sup>25</sup> визначені в схемах 1 і 8.

Реакція за схемою 9 (метод I) може бути здійснена в такий же спосіб, як на схемі 8, зі сполукою (18) як вихідним матеріалом. Сполука формули IV може бути отримана в такий же спосіб, як на стадії 5 схеми 1, з отриманої ефірної форми (19).

[0385] Схема 10 (метод J)

[0386]



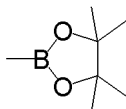
[0387] де

Ar<sup>1</sup> являє собою C<sub>6-10</sub> арил або 5-10 членний гетероарил, де ця група необов'язково заміщена за допомогою Rb і/або Rc; і

Rd вибирають з 5-10 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>, і 5-10 членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками R<sup>14</sup>.

Приклади -B(pin) у наведеній вище формулі включають наступну структуру:

[0388]



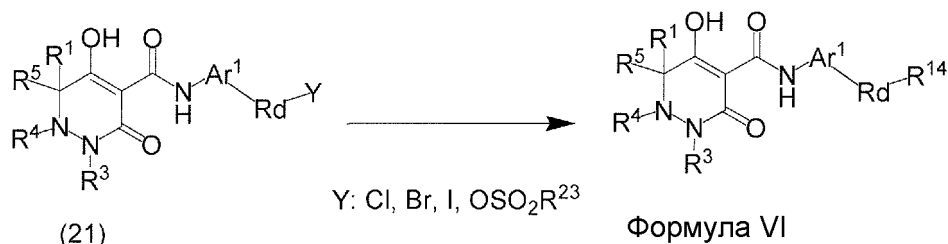
[0389] Метод за схемою 10 (метод J) включає реакцію похідного арилгалогеніду (20) з арилбороновою кислотою, гетероарилбороновою кислотою, гетероциклоалкілбороновою кислотою, складним ефіром арилборонової кислоти, складним ефіром гетероарилборонової кислоти, складним ефіром гетероциклоалкіл-боронової кислоти, арилтриалкілоловом, гетероарилтриалкілоловом, гетероциклоалкілтриалкілоловом або іншими подібними реагентами, з використанням паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>), тріс-(добензиліденацетон)дипаладій(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), комплекс 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлорид - дихлорметан (PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) або ацетат паладію(II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>) доповненого, якщо це необхідно,



фосфіновим лігандом, таким як трифенілфосфін ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ), тритретбутилфосфін ( $\text{tBu}_3\text{P}$ ) або три-о-толілфосфін ( $(o\text{-tol})_3\text{P}$ ), і відповідної основи, такої як карбонат натрію, триетиламін або карбонат калію, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, ацетонітрил, толуол, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, 1,2-диметоксіетан (DME) або 1,4-діоксан, в атмосфері азоту, для того щоб ввести в нього арильну групу. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння розчинника протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 12 годин. Отриману бісарильну форму (формула V) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0390] Схема 11 (метод K)

[0391]



[0392] де

R<sup>23</sup> визначений вище;

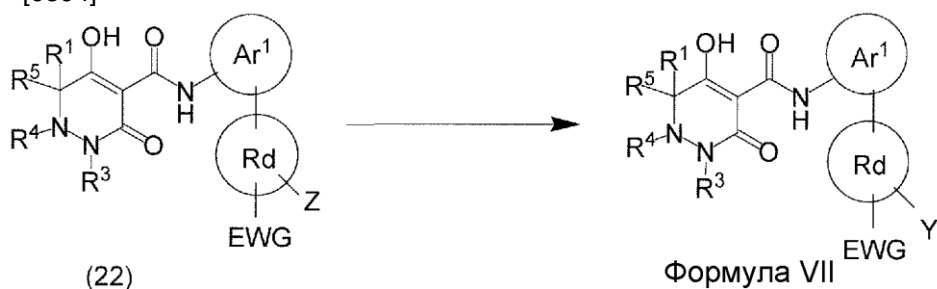
Ar<sup>1</sup> і Rd визначені в схемі 10; і

R<sup>14</sup> вибирають з ціано, C<sub>1-4</sub> алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і -NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> (R<sup>27</sup> і R<sup>28</sup>, кожен незалежно, вибирають з необов'язково (C<sub>1-3</sub> алкокси)карбонілазаміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу).

Метод за схемою 11 (метод K) включає реакцію гетероарилгалогеніду або гетероарилового ефіру сульфонові кислоти (21) з нуклеофілом, таким як амін, нітрил або спирт, якщо це необхідно, у присутності основи, такої як гідрид натрію, алкоксид натрію, карбонат калію, карбонат натрію, триетиламін, діізопропілетиламін або дізабіциклоундецен (DBU), у відповідному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, тетрагідрофуран або диметилсульфоксид. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману бісарильну форму (формула VI) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0393] Схема 12 (метод L)

[0394]



EWG: електроноакцепторний замісник (CN, COOCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> і інші)

[0395] де

R<sup>23</sup> визначений на схемі 11;

Rd являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub> арил або 5-10 членний гетероарил; і

Y вибирають з ціано, C<sub>1-4</sub> алкокси, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену, і -NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> (R<sup>27</sup> і R<sup>28</sup>, кожен незалежно, вибирають з необов'язково (C<sub>1-4</sub> алкокси)карбоніла-заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу).

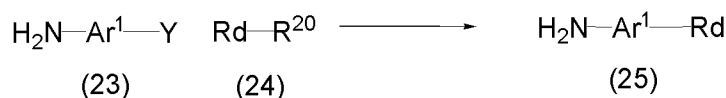
Метод за схемою 12 (метод L) включає реакцію гетероарилгалогеніду, гетероарилового ефіру сульфонові кислоти або нітрогетероарилу (22), що має електроноакцепторний замісник (EWG), з нуклеофілом, таким як амін, нітрил або спирт, якщо це необхідно, у присутності

основи, такої як гідрид натрію, алкоксид натрію, карбонат калію, карбонат натрію, триетиламін, діізопропілетиламін або дізабіциклоундецен (DBU), у відповідному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид або спиртовий розчинник. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману бісарильну форму (формула VII) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0396] Синтез вихідного матеріалу

Схема 13 (метод M)

[0397]



$\text{R}^{20}$ :  $\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{B}(\text{pin})$ ,  $\text{SnBu}_3$

$\text{Y}$ :  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^7$

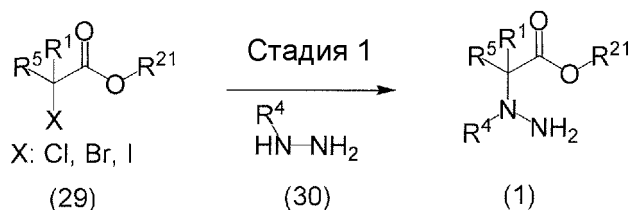
[0398] де  $\text{Ar}^1$  і  $\text{Rd}$  визначені на схемі 10.

Відповідно до схеми 13 (метод M), синтезують ариламін (8) (де  $\text{Rd}$  являє собою 5-10 членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{C}_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $\text{R}^{14}$ , або 5-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками  $\text{R}^{14}$ ) для використання в реакції на стадії 5 схеми 1. Цей метод включає реакцію арилгалогеніду (23) або (26) з арилбороновою кислотою, складним ефіром арилборонової кислоти, арилтриалкілоловом або іншим подібним реагентом у присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій(0), доповненого, якщо це необхідно, основою, такою як триетиламін, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію або гідроксид натрію, у відповідному розчиннику, такому як вода, толуол, етанол, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксietан або тетрагідрофуран. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Отриману бісарильну форму (25) або (28) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0399] Схема 14 (метод N)

[0400]

Стадія 1

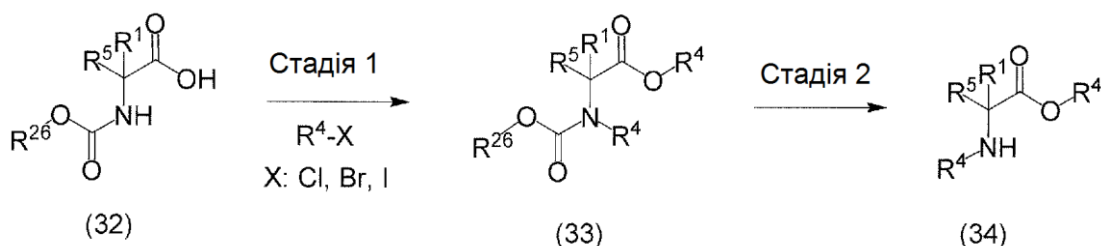


[0401] де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^{21}$  визначені вище.

Згідно зі схемою 14 (метод N), синтезують гідразин для використання в реакції на стадії 1 схеми 1. Сполука (1) може бути синтезована, як описано, наприклад, у публікації Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2413-2418.

[0402] Схема 15 (метод O)

[0403]



[0404] де  $R^{26}$  являє собою бензил, метил або третбутил, і  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  визначені вище.

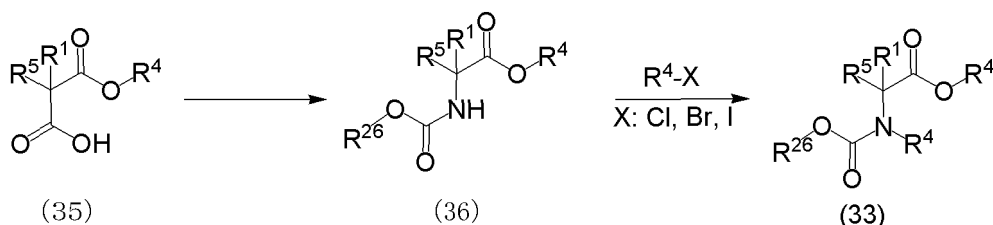
Згідно зі схемою 15 (метод O), синтезують амін (34) для одержання гідрозину (1) для використання в реакції на стадії 1 схеми 1.

[0405] Стадія 1 включає N-алкілювання карбамат-заміщеної амінокислоти з використанням відповідної основи, такої як гідрид натрію, карбонат калію або карбонат цезію, або солі срібла, такої як оксид срібла(I), у присутності алкілгалогеніду у відповідному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, тетрагідрофуран або диметилсульфоксид. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до 80°C, протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 5 годин. Отриману N-алкільну форму (33) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією.

[0406] Стадія 2 включає видалення захисної карбаматної групи (33), наприклад, у присутності кислоти, такої як хлористоводнева кислота або трифтороцтова кислота, або шляхом каталітичного відновлення воднем у присутності каталізатора, такого як паладій. Реакцію проводять при температурі, наприклад, від 0°C до 50°C протягом часу, наприклад, від 0,5 години до 24 годин. Використовуваний реакційний розчинник являє собою, наприклад, відповідний розчинник для кислотних умов, такий як дихлорметан або ацетонітрил, або, наприклад, розчинник для каталітичного відновлення воднем, такий як етилацетат, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, диметилсульфоксид або метанол. Отриману N-алкільну форму (34) виділяють за допомогою загального методу, і вона може бути очищена, якщо це необхідно, кристалізацією або хроматографією. Гідрозин (1), показаний на схемі 1, може бути синтезований з аміну (34) відповідно до методики, описаної, наприклад, у публікації Synthetic communications, 40, 654-660; 2010, Journal of Heterocyclic Chemistry, 24 (3), 725-731; 1987, і Synthesis, (6), 423-424; 1979.

[0407] Схема 16 (метод P)

[0408]



[0409] де  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^{26}$  визначені вище.

Згідно зі схемою 16 (метод P), синтезують карбамат-захищену амінокислоту (36) для одержання сполуки (33) для використання в реакції на стадії 1 схеми 15. Сполука (36) може бути синтезована з використанням перегрупування Курциуса для карбонової кислоти (35) (цю реакцію можна здійснити відповідно до методики, описаної, наприклад, у публікації J. Org. Chem., 1994, 59 (26), 8215-8219). Сполука (33) може бути синтезована в такий же спосіб, як на стадії 1 схеми 15.

[0410] Далі, даний винахід буде описано більш докладно за допомогою довідкових прикладів і прикладів. Однак даний винахід не обмежується цими прикладами.

Приклади

[0411] Суть даного винаходу буде додатково пояснена за допомогою прикладів і довідкових прикладів нижче. Однак даний винахід не обмежується змістом цих прикладів. Усі вихідні матеріали і реагенти були придбані у виробників або синтезовані за допомогою добре відомих методів. Кожну сполуку очищують високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) з використанням системи AutoPurification HPLC/MS System (фірми Waters Corp.).  $^1\text{H}$ -ЯМР або  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри реєстрували, використовуючи  $\text{Me}_4\text{Si}$  як внутрішній еталон і ЯМР-спектрометр

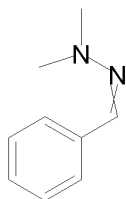
- 5 Agilent 400-MR (фірми Agilent Technologies, Inc.) або AVANCE3 Cryo-TCI (фірми Bruker Corp.) (с = синглет, ус = уширений синглет, д = дуплет, т = триплет, к = квартет, дд = подвійний дуплет, ддд = подвійний дублет дублетів, дт = подвійний триплет, тд = потрійний дуплет і м = мультиплет). Мас-спектрометрію проводили з використанням мас-спектрометра SQD (фірми Waters Corp.), 2020 (фірми Shimadzu Corp.) або 2010EV (фірми Shimadzu Corp.). Вимірювання часу утримування і мас-спектрометрію при рідинній хроматомас-спектрометрії (LCMS) проводили, використовуючи наступні прилади й умови аналізу:
- [0412]

Таблиця 1

Умови проведення аналізу LCMS №	Прилад	Колонка	Рухома фаза і градієнт
SMD-TFA05	nexera/2020	Kinetex 2,1 мм в.д. × 50 мм	0,05 % TFA/0,05 % TFA MeCN=95/5 → 0/100 (1,5 хв) → 0/100 (0,5 хв), 1 мл/хв
SMD-TFA50	nexera/2020	Kinetex 2,1 мм в.д. × 50 мм	0,05 % TFA/0,05 % TFA MeCN=50/50 → 0/100 (1 хв) → 0/100 (1 хв), 1 мл/хв
SMD-FA05	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1 мм в.д. × 50 мм	H <sub>2</sub> O(0,1 %FA)/MeCN(0,1 %FA)= 95/5 → 0/100 (1,5 хв) → 100 (0,6 хв), 1 мл/хв
SQD-AA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм в.д. × 50 мм	10 мМ AcONH <sub>4</sub> /MeOH=95/5 → 0/100 (1 хв) → 100 (0,4 хв), 1 мл/хв
SQD-AA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм в.д. × 50 мм	10 мМ AcONH <sub>4</sub> /MeOH=50/50 → 0/100 (0,7 хв) → 100 (0,7 хв), 1 мл/хв
SQD-FA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм в.д. × 50 мм	H <sub>2</sub> O(0,1 % FA)/MeCN(0,1 %FA) =95/5 → 0/100(1 хв) → 100 (0,4 хв), 1 мл/хв
SQD-FA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм в.д. × 50 мм	H <sub>2</sub> O(0,1 % FA)/MeCN(0,1 % FA) =50/50 → 0/100 (0,7 хв) → 100 (0,7 хв), 1 мл/хв
SMD-AA05	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1 мм в.д. × 50 мм	10 мМ AcONH <sub>4</sub> /MeOH=95/5 → 0/100 (1,5 хв) → 100 (0,7 хв), 1 мл/хв
QC-SMD-TFA05	nexera/2020	Acquity 2,1 мм в.д. × 50 мм	0,05 % TFA/0,05 % TFA MeCN =95/5 → 0/100(1,5 хв) → 0/100(0,5 хв), 1 мл/хв
Ph-SMD-FA05	UFLC-MS 2010EV	shim-pack XR-ODS 3,0 мм в.д. × 50 мм	0,05 % TFA/0,05 %TFA MeCN=95/5 → 0/100 (2 хв) → 0/100 (1,1 хв), 1 мл/хв
ZQ-01	2525BGM/2996PDA/Z Q2000	Chromolith Flash RP-18e 4,6 мм в.д. × 25 мм	10 мМ AcONH <sub>4</sub> /MeOH=95/5 → 0/100(3 хв) → 100(2 хв), 2 мл/хв
SQD-TFA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм в.д. × 50 мм	H <sub>2</sub> O (0,1 %TFA)/MeCN(0,1 %TFA) =95/5 → 0/100(1 хв) → 100 (0,4 хв), 1 мл/хв

[0413] Сполуку, що має зв'язок C=N у структурній формулі гіdraзону, представленого наступною формулою

[0414]



5

[0415] використовували в наступній реакції без конкретної вказівки, чи знаходилася сполука в цис-формі або транс-формі, чи вона була їх сумішшю.

<Приклад 1>

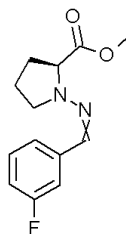
(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4а, 5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

10

Перша стадія

(S)-1-[(3-Фторбензиліден)аміно]піролідин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

[0416]



15

[0417] Гідрохлорид метилового ефіру L-проліну (5,00 г, 30,2 ммоль) суспендували в дихлорметані (60,4 мл), додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (6,03 г, 31,7 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і додавали толуол (60,4 мл) для азеотропного видалення води, суспендованої у дихлорметані, додавали нітрит натрію (2,19 г, 31,7 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням метилового ефіру (S)-1-нітрозопіролідин-2-карбонової кислоти у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт розчиняли в оцтовій кислоті (30,2 мл) і воді (30,2 мл), потім додавали цинк (19,7 г, 302 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали бікарбонат натрію при 0°C, додавали метанол (60,4 мл) і 3-фторбензальдегід (3,20 мл, 30,2 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (5,68 г, 75 %).

20

25

30

[0418] LCMS: m/z 251[M+H]<sup>+</sup>

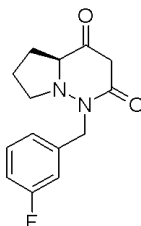
Час утримування при ВЕРХ: 0,97 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

35

[0419] Друга стадія

(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4а, 5,6,7-тетрагідропіроло-[1,2-b]піридазин-2,4-діон

[0420]



[0421] (S)-1-[(3-Фторбензиліден)аміно]піролідин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (5,68 г, 22,7 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (22,7 мл) і метанолі (22,7 мл), додавали ціаноборгідрид натрію (5,70 г, 90,8 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, потім суміш концентрували при зниженому тиску й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-1-(3-фторбензиламіно)піролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт розчиняли в тетрагідрофурані (22,7 мл), додавали трикалійфосфат (9,64 г, 45,4 ммоль) і хлоркарбонілоцтової кислоти метиловий ефір (2,67 мл, 45,4 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-1-[(3-фтор-бензил)-(2-метоксикарбоніл-ацетил)аміно]піролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт розчиняли в N, N-диметилформаміді (22,7 мл), додавали карбонат цезію (22,2 г, 68,1 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 80°C протягом 9 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-1-(3-фторбензил)-4-гідрокси-2-оксо-1,2,4а, 5,6,7-гексагідропіроло-[1,2-б]піридазин-3-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт розчиняли в ацетонітрилі (227 мл), додавали воду (0,41 мл, 22,7 ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (4,01 г, 67 %).

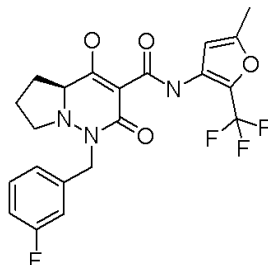
[0422] LCMS: m/z 263[M+H]<sup>+</sup>

Час утримання при ВЕРХ: 0,81 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

[0423] Третя стадія

(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4а, 5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[0424]



[0425] (4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4а, 5,6,7-тетрагідро-піроло[1,2-б]піридазин-2,4-діон (1,50 г, 5,72 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (4,00 мл), і потім додавали 3-ізоціанато-5-метил-2-трифторметилфуран (1,20 г, 6,29 ммоль) і гідрид натрію (50 % за масою дисперсія в мінеральному маслі, 0,33 г, 6,86 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (1,62 г, 63 %).

[0426] LCMS: m/z 454[M+H]<sup>+</sup>

Час утримання при ВЕРХ: 1,10 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

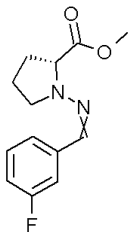
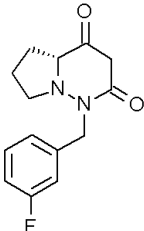
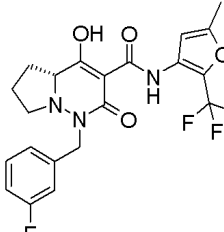
[0427] <Приклад 2>

(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4а, 5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з гідрохлориду метилового ефіру D-проліну і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0428]

Таблиця 2

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(R)-1-[(3-фтор-бензиліден)аміно]-піролідін-2-карбоної кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	0,97	251
	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4а, 5,6,7-тетрагідро-піроло[1,2- b]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,81	263
	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4а, 5,6,7-тетрагідропіроло[1,2- b]піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,10	454

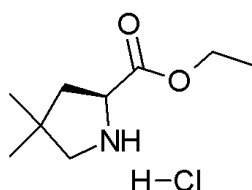
[0429] <Приклад 3>

(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-6,6-диметил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,7-дигідро-4аН-піроло[1,2- b]піридазин-3-карбоксамід

5 Перша стадія

(S)-4,4-Диметилпіролідін-2-карбоної кислоти етилового ефіру гідрохлорид

[0430]



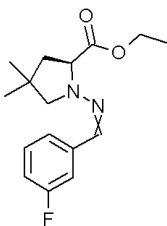
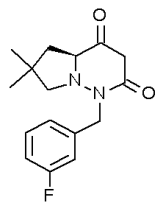
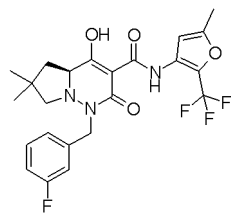
10 [0431] Розчин хлористого водню в 1,4-діоксані (4 М, 5,00 мл) додавали до 1-третбутилового ефіру 2-етилового ефіру (S)-4,4-диметилпіролідін-1,2-дикарбоної кислоти (500 мг, 1,84 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і додавали толуол для азеотропного видалення з одержанням названої сполуки у вигляді неочищеного продукту.

[0432] Друга стадія

15 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з отриманого (S)-4,4-диметилпіролідін-2-карбоної кислоти етилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0433]

Таблиця 3

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(S)-1-[(3-Фтор-бензиліден)аміно]-4,4-диметилпіролідін-2-карбонової кислоти етиловий ефір	SQD-AA05	1,09	293
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-6,6-диметил-5,7-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,94	291
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-6,6-диметил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,7-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,15	482

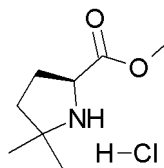
[0434] &lt;Приклад 4&gt;

5 (4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-7,7-диметил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

Перша стадія

(S)-5,5-Диметилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

[0435]



10 [0436] (S)-5,5-Диметилпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти 1-третбутиловий ефір (500 мг, 2,06 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (2,06 мл), і потім додавали карбонат цезію (1,00 г, 3,08 ммоль) і йодметан (0,154 мл, 2,47 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-5,5-диметилпіролідін-1,2-дикарбонової

15 кислоти 1-третбутиловий ефір 2-метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. До отриманого неочищеного продукту додавали розчин хлористого водню в 1,4-діоксані (4 M, 5,00 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години.

20 Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і додавали толуол для азеотропного видалення з одержанням названої сполуки у вигляді неочищеного продукту.

[0437] Друга стадія

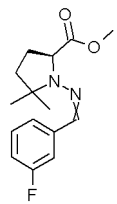
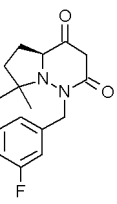
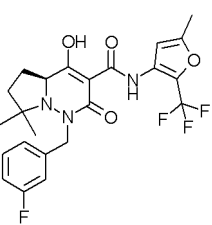
Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з отриманого (S)-5,5-диметилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як

25 на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0438]



Таблиця 4

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(S)-1-[(3-Фтор-бензиліден)-аміно]-5,5-диметилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,10	279
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-7,7-диметил-5,6-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,93	291
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-7,7-диметил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,13	482

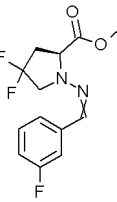
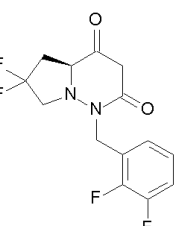
0439] &lt;Приклад 5&gt;

(4aS)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-6,6-дифтор-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,7-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

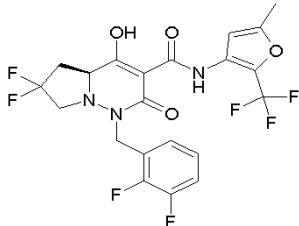
5 Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, (S)-4,4-Дифторпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти 2-метиловий 1-третбутиловий діефір використовували як вихідний матеріал, 2,3-дифторбензальдегід використовували як реагент, і проводили такі ж операції, як у прикладі 3.

[0440]

Таблиця 5

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(S)-1-[(2,3-Дифторбензиліден)-аміно]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SMD-TFA05	1,24	305
	(4aS)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-6,6-дифтор-5,7-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]-піридазин-2,4-діон	SMD-TFA05	1,04	317

Продовження таблиці 5

	(4aS)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-6,6-дифтор-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)-фуран-3-іл]-2-оксо-5,7-дигідро-4aH-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід	SMD-TFA05	1,55	508
---	---	-----------	------	-----

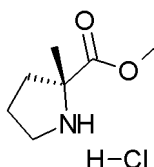
[0441] &lt;Приклад 6&gt;

(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

5 Перша стадія

(R)-2-Метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

[0442]



10 [0443] (R)-2-Метилпіролідін-2-карбонову кислоту (300 мг, 2,32 ммоль) розчиняли в діоксані (1,20 мл) і воді (0,60 мл), і потім додавали гідроксид натрію (139 мг, 3,48 ммоль) і дитретбутилдикарбонат (608 мг, 2,79 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (R)-2-

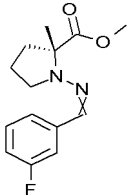
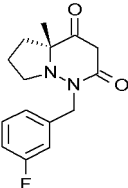
15 метилпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти 1-третбутилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. З отриманого (R)-2-метилпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти 1-третбутилового ефіру одержували названу сполуку у вигляді неочищеного продукту таким же методом, як на першій стадії прикладу 4.

[0444] Друга стадія

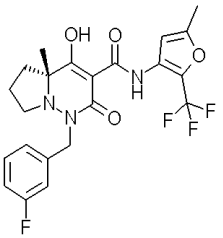
20 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з отриманого (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0445]

Таблиця 6

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримання при ВЕРХ (хв)	m/z
	(R)-1-[(3-Фторбензиліден)аміно]-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,04	265
	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4a-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,89	277

Продовження таблиці 6

	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,15	468
---	---	----------	------	-----

[0446] &lt;Приклад 7&gt;

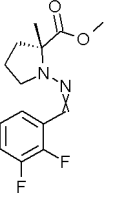
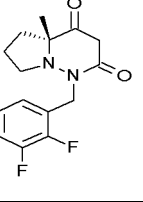
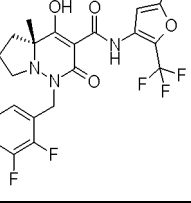
5 (4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

Перша стадія

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (R)-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду, отриманого на першій стадії прикладу 6, і 2,3-дифторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

10 [0447]

Таблиця 7

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(R)-1-[(2,3-Дифторбензиліден)аміно]-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,08	283
	(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4а-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,89	295
	(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,16	486

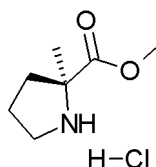
[0448] &lt;Приклад 8&gt;

15 (4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

Перша стадія

(S)-2-Метилпіролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

[0449] [Формула 35]



[0450] Названу сполуку одержували з (S)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти у вигляді неочищеного продукту таким же методом, як на першій стадії прикладу 6.

[0451] Друга стадія

- 5 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (S)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду, отриманого на першій стадії, і 3-фтор-бензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0452]

Таблиця 8

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(S)-1-[(3-Фтор-бензиліден)аміно]-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,04	265
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4a-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,92	277
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,15	468

- 10 [0453] <Приклад 9>

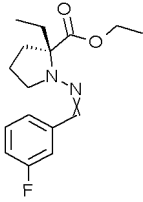
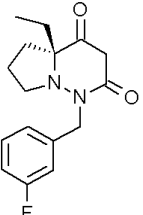
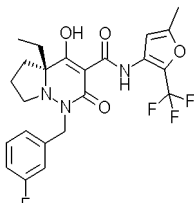
(4aR)-4a-Етил-1-[(3-фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (S)-2-етилпіролідін-2-карбонової кислоти етилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду шляхом проведення таких же перетворень, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

- 15

[0454]

Таблиця 9

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(R)-2-Етил-1-[(3-фторбензиліден)-аміно]піролідін-2-карбонової кислоти етиловий ефір	SQD-AA05	1,14	293
	(4aR)-4a-Етил-1-[(3-фторфеніл)метил]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,96	291
	(4aR)-4a-Етил-1-[(3-фторфеніл)-метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)-фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,22	482

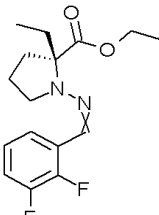
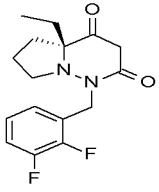
[0455] <Приклад 10>

(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4a-етил-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

- 5 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (R)-2-етилпіролідін-2-карбонової кислоти етилового ефіру гідрохлориду і 2,3-дифторбензальдегіду шляхом проведення таких же перетворень, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0456]

Таблиця 10

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(R)-1-[(2,3-Дифторбензиліден)аміно]-2-етил-піролідін-2-карбонової кислоти етиловий ефір	SQD-AA05	1,08	283
	(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4a-етил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,89	295

Продовження таблиці 10

	(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4а-етил-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,20	500
--	---	----------	------	-----

[0457] &lt;Приклад 11&gt;

- 5 (4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4а-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти етилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду шляхом проведення таких же перетворень, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0458]

Таблиця 11

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(R)-1-[(3-Фторбензиліден)аміно]-2-пропіл-піролідін-2-карбонової кислоти етиловий ефір	SQD-AA05	1,16	307
	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4а-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,99	305
	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4а-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,22	496

10

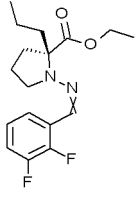
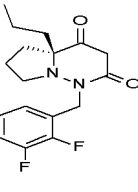
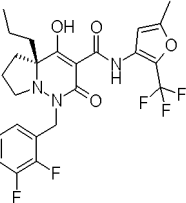
[0459] &lt;Приклад 12&gt;

(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4а-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

- 15 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (R)-2-пропілпіролідін-2-карбонової кислоти етилового ефіру гідрохлориду і 2,3-дифторбензальдегіду шляхом проведення таких же перетворень, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0460]

Таблиця 12

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(R)-1-[(2,3-Дифторбензиліден)аміно]-2-пропілпіролідін-2-карбонової кислоти етиловий ефір	SQD-AA05	1,25	325
	(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4a-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло-[1,2-b]піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	1,03	323
	(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-4a-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,23	514

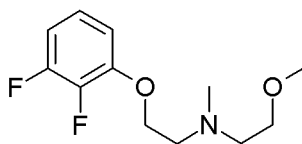
[0461] &lt;Приклад 13&gt;

5 6-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

Перша стадія

2,3-Дифтор-1-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]бензол

[0462]



10

[0463] 2,3-Дифтор-1-[2-хлоретокси]бензол (4,20 г, 22,0 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (32,9 мл), додавали N-(2-метоксіетил)-N-метиламін (4,35 г, 48,8 ммоль), йодид калію (6,08 г, 36,6 ммоль) і трикалійфосфат (7,77 г, 36,6 ммоль) при 25°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до 25°C, додавали воду (47,0 мл), і отриману суміш екстрагували ізопропілацетатом (47,0 мл). Для екстракції до органічного шару додавали 1N хлористоводневу кислоту (47,0 мл), для підлогування до отриманого водного розчину додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (14,1 мл), і суміш екстрагували ізопропілацетатом (47,0 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (5,15 г, 95 %).

15

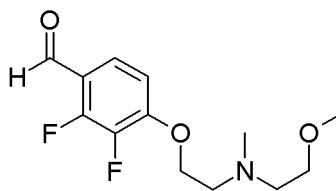
20

[0464] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7,16-7,10 (1H, м), 7,06-7,03 (1H, м), 6,99-6,96 (1H, м), 4,15 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,41 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,22 (3H, с), 2,78 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,59 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,28 (3H, с).

[0465] Друга стадія

25

2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-бензальдегід



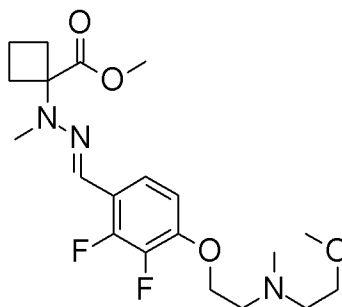
[0467] N, N-Діізопропіламін (5,92 мл) розчиняли в тетрагідрофурані (62,6 мл), і додавали по краплях розчин н-бутиллітію в гексані (1,6 М, 26,2 мл, 41,9 ммоль) при -20°C. Потім суміш перемішували при -20°C протягом 30 хвилин, охолоджували її до -50°C, і додавали по краплях розчин 2,3-дифтор-1-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]бензолу (5,15 г, 21,0 ммоль) у тетрагідрофурані (21,0 мл). Потім суміш перемішували при -40°C протягом 2 годин, додавали N, N-диметилформамід (4.,94 мл), і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали до -15°C, додавали розчин оцтової кислоти (7,31 мл) у воді (26,1 мл) і толуол (15,7 мл) для проведення рідинної екстракції. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан/триетиламін) з одержанням названої сполуки (2,90 г, 50 %).

[0468] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10,04 (1H, с), 7,69-7,64 (1H, м), 7,27-7,24 (1H, м), 4,28 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,41 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,22 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=5,7 Гц), 2,60 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,28 (3H, с).

[0469] Третя стадія

Метил 1-[[[E]-2,3-дифтор-4-[2-[2-[метоксіетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат

[0470]



[0471] Метил 1-(метиламіно)циклобутанкарбоксилат паратолуол-сульфонат (1,75 г, 5,54 ммоль) (дивіться довідковий приклад 86) розчиняли в оцтовій кислоті (1,60 мл, 27,7 ммоль) і воді (9,0 мл), додавали розчин нітриту натрію (0,45 г, 6,59 ммоль), розчиненого у воді (1,00 мл) при 25°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали етилацетат (3,50 мл) і хлорид натрію (1,00 г), і органічний шар після проведення рідинної екстракції промивали 15 % водним розчином гідрофосфату калію. Після промивання, до органічного шару додавали метанол (10,0 мл), і додавали 12N хлористоводневу кислоту (3,60 мл) при -10°C. До реакційної суміші додавали цинковий пил (0,73 г, 11,1 ммоль) при -30°C, і суміш перемішували протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 28 % водний аміак (3,66 мл), додавали розчин 2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]бензальдегіду (1,00 г, 3,66 ммоль) у етилацетаті (2,75 мл) при 0°C, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували, додавали етилацетат і 15 % водний розчин дигідрофосфату калію для проведення рідинної екстракції, і органічний шар послідовно промивали 15 % водним розчином гідросульфату натрію і 15 % водним розчином гідрофосфату калію. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням названої сполуки (1,07 г, 70 %).

[0472] LCMS: m/z 414[M+H]<sup>+</sup>

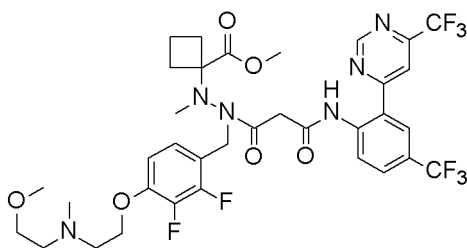
[0473] Час утримання при ВЕРХ: 0,65 хвилини (SQD-TFA05)

[0474] Четверта стадія

Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метил-[3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]пропаноїл]аміно]метиламіно]-циклобутан-1-карбоксилат



[0475]



[0476]

Метил

1-[[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-

аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат (1,00 г, 2,42 ммоль) розчиняли в етилацетаті (8,1 мл), додавали метансульфонову кислоту (1,18 мл, 18,1 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додавали комплекс 5-етил-2-метилпіридину з бораном (0,72 мл, 4,84 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали метанол (0,81 мл) при 0°C, додавали 5М водний розчин гідроксиду натрію (2,44 мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 25 % водний розчин трикалійфосфату для проведення рідинної екстракції. Органічний шар промивали 15 % водним розчином хлориду натрію і концентрували його при зниженому тиску з одержанням метил 1-[[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]метиламіно]метиламіно]-циклобутан-1-карбоксилату у вигляді неочищеного продукту.

[0477]

Отриманий неочищений продукт і

3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-

(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]-пропаноат (довідковий приклад 82) (1,05 г, 2,66 ммоль) розчиняли в етилацетаті (8,00 мл) і N, N-диметилформаміді (4,00 мл), додавали піридин (1,00 мл) і 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфіану 2,4,6-триоксид (1,7М етилацетатний розчин, 2,85 мл, 4,84 ммоль) при -10°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 10 % водний розчин хлориду натрію для проведення рідинної екстракції. Органічний шар промивали 15 % водний розчин гідрофосфату калію і концентрували його при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням названої сполуки (1,90 г, 97 %).

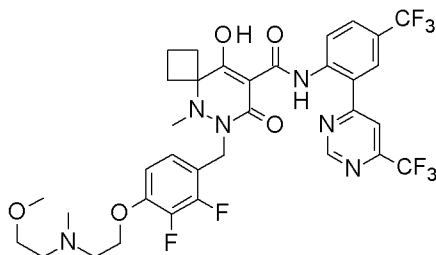
[0478] LCMS: m/z 791[M+H]<sup>+</sup>

[0479] Час утримування при ВЕРХ: 0,81 хвилини (SQD-TFA05)

[0480] П'ята стадія

6-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-бензил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

[0481]



[0482] Метил 1-[[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метил]-[3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]пропаноїл]аміно]-метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат (2,06 г, 2,60 ммоль) суспендували в ізопропанолі (28,8 мл), додавали карбонат калію (718 мг, 5,20 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 50°C протягом 8 годин. Потім реакційну суміш концентрували, додавали 1М хлористоводневу кислоту (2,60 мл, 2,60 ммоль) і екстрагували етилацетатом. Потім органічний шар промивали 10 % водним розчином дигідрофосфату калію і 10 % водним розчином хлориду натрію, і органічний шар концентрували. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням названої сполуки (1,72 г, 87 %).

[0483] Незважаючи на те, що в названій сполуки існують таутомери, проте, в одних випадках ізомери можна знайти, а в інших випадках ні, залежно від типу розчинника, використовуваного для вимірювання. Наприклад,  $^1\text{H}$ -ЯМР і  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри основних таутомерів (хлороформ-D) є наступними.

5 [0484] LCMS:  $m/z$  759 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0485] Час утримування при ВЕРХ: 0,91 хвилини (SQD-TFA05)

[0486]  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,57 (1H, с), 12,81 (1H, с), 9,61 (1H, с), 8,50 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,95 (1H, с), 7,90 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,80 (1H, дд,  $J=8,7, 1,6$  Гц), 7,01 (1H, ддд,  $J=9,1, 7,2, 1,8$  Гц), 6,72 (1H, ддд,  $J=8,7, 7,2, 1,3$  Гц), 5,08-5,03 (1H, м), 4,19-4,16 (1H, м), 4,19-4,16 (1H, м), 3,54-3,51 (2H, м), 3,37 (3H, с), 2,93 (2H, ушир.с), 2,73 (2H, ушир.с), 2,56 (1H, м), 2,43 (3H, ушир.с), 2,41 (3H, с), 1,86 (1H, м), 1,84 (1H, м), 1,82 (1H, м), 1,71 (1H, м), 1,58 (1H, м).

10 [0487]  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 186,1 (кв.С), 169,8 (кв.С), 165,7 (кв.С), 162,8 (кв.С), 159,3 (CH), 156,6 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=36,3$  Гц), 150,4 (кв.С, дд,  $J_{\text{CF}}=248,4, 10,5$  Гц), 147,9 (кв.С), 141,1 (кв.С, дд,  $J_{\text{CF}}=248,0, 15,0$  Гц), 138,8 (кв.С), 128,3 (CH, кв.,  $J_{\text{CF}}=3,3$  Гц), 127,8 (кв.С), 127,1 (CH), 126,9 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=33,6$  Гц), 125,1 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=271,8$  Гц), 120,5 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=275,4$  Гц), 117,9 (кв.С, д,  $J_{\text{CF}}=11,8$  Гц), 115,9 (CH), 109,2 (CH, с), 92,3 (кв.С), 70,5 ( $\text{CH}_2$ ), 68,1 ( $\text{CH}_2$ ), 64,1 (кв.С), 58,9 ( $\text{CH}_3$ ), 57,4 ( $\text{CH}_2$ ), 56,3 ( $\text{CH}_2$ ), 43,4 ( $\text{CH}_3$ ), 41,5 ( $\text{CH}_2$ ), 35,0 ( $\text{CH}_3$ ), 32,4 ( $\text{CH}_2$ ), 24,4 ( $\text{CH}_2$ ), 13,4 ( $\text{CH}_2$ ).

[0488] <Приклад 14>

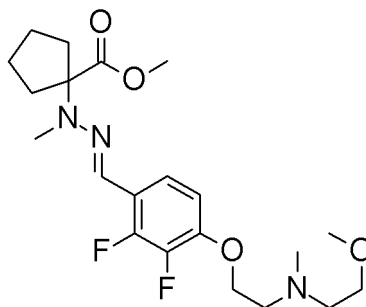
20 7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

Перша стадія

Метил

25 1-[[ $(E)$ -2,3-[дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилат

[0489]



[0490] Метил 1-(метиламіно)циклопентанкарбоксилат паратолуолсульфонат (3,60 г, 10,9 ммоль) (дивіться довідковий приклад 88) розчиняли в оцтовій кислоті (3,10 мл, 54,2 ммоль) і воді (18,0 мл), додавали розчин нітриту натрію (0,91 г, 13,2 ммоль), розчиненого у воді (2,00 мл), при 25°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали етилацетат (7,00 мл) і хлорид натрію (2,00 г), і після рідинної екстракції органічний шар промивали 15 % водним розчином гідрофосфату калію. Після промивання до органічного шару додавали метанол (20,0 мл), і додавали 12N хлористоводневу кислоту (7,30 мл) при -10°C. До реакційної суміші додавали цинковий пил (1,44 г, 22,0 ммоль) при -30°C, і суміш перемішували протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 28 % водний аміак (7,30 мл), додавали розчин 2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]бензальдегіду (2,00 г, 7,30 ммоль) (друга стадія прикладу 13) у етилацетаті (5,40 мл) при 0°C, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували, додавали етилацетат і 15 % водний розчин дигідрофосфату калію для проведення рідинної екстракції, і органічний шар послідовно промивали 15 % водним розчином гідросульфату натрію і 15 % водним розчином гідрофосфату калію. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням названої сполуки (2,82 г, 90 %).

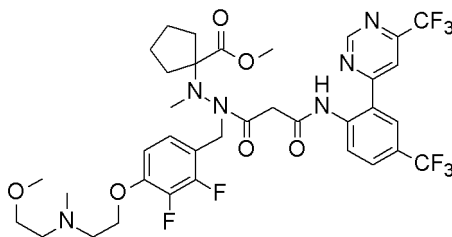
45 [0491] LCMS:  $m/z$  428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0492] Час утримування при ВЕРХ: 0,61 хвилини (SQD-FA05)

[0493] Друга стадія

Метил 1-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]пропаноїл]аміно]метиламіно]-

циклопентан-1-карбоксилат  
[0494]



[0495] Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]-метиламіно]циклопентан-1-карбоксилат (1,00 г, 2,34 ммоль) розчиняли в етилацетаті (10,0 мл), додавали метансульфонову кислоту (1,14 мл, 17,6 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додавали комплекс 5-етил-2-метилпіридину з бораном (0,70 мл, 4,70 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали метанол (1,00 мл) при 0°C, додавали 5М водний розчин гідроксиду натрію (3,00 мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 25 % водний розчин трикалійфосфату для проведення рідинної екстракції. Органічний шар промивали 15 % водним розчином хлориду натрію, і концентрували його при зниженому тиску з одержанням метил 1-[[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]метиламіно]-метиламіно]-циклопентан-1-карбоксилату у вигляді неочищеного продукту.

[0496] Отриманий неочищений продукт і 3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]-пропаноат (1,00 г, 2,54 ммоль) розчиняли в етилацетаті (8,00 мл) і N, N-диметилформаміді (4,00 мл), і потім додавали піридин (1,00 мл) і 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінану 2,4,6-триоксид (1,7М етилацетатний розчин, 2,75 мл, 4,68 ммоль) при -10°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 10 % водний розчин хлориду натрію для проведення рідинної екстракції. Органічний шар промивали 15 % водним розчином гідрофосфату калію, і концентрували його при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням названої сполуки (1,82 г, 97 %).

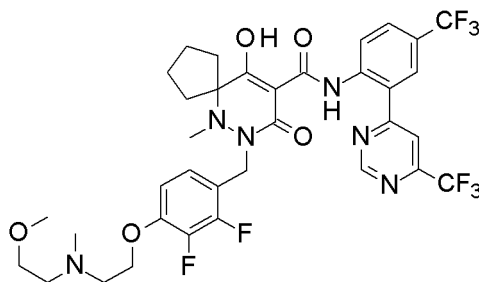
[0497] LCMS: m/z 805[M+H]<sup>+</sup>

[0498] Час утримання при ВЕРХ: 0,74 хвилини (SQD-FA05)

[0499] Третя стадія

7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

[0500]



[0501] Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метил]-[3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]пропаноїл]аміно]метил-аміно]циклопентан-1-карбоксилат (500 мг, 0,62 ммоль) суспендували в ізопропанолі (7,00 мл), додавали карбонат калію (175 мг, 1,27 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60°C протягом 8 годин. Потім реакційну суміш концентрували, додавали 1М хлористоводневу кислоту (1,24 мл, 1,24 ммоль), і суміш екстрагували етилацетатом. Потім органічний шар промивали 10 % водним розчином дигідрофосфату калію і 10 % водним розчином хлориду натрію, і органічний шар концентрували. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням названої сполуки (432 мг,

90 %).

[0502] Незважаючи на те, що в названій сполуки існують таутмери, проте, в одних випадках ізомери можна знайти, а в інших випадках ні, залежно від типу розчинника, використовуваного для вимірювання. Наприклад,  $^1\text{H}$ -ЯМР і  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри основних таутномерів (хлороформ-D) є наступними.

[0503] LCMS:  $m/z$  773 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0504] Час утримування при ВЕРХ: 0,95 хвилини (SQD-FA05)

[0505]  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,55 (1H, с), 12,83 (1H, с), 9,62 (1H, с), 8,49 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,96 (1H, д,  $J=1,2$  Гц), 7,90 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,79 (1H, дд,  $J=8,7, 2,0$  Гц), 7,04 (1H, дд,  $J=7,4, 7,4$  Гц), 6,73 (1H, дд,  $J=7,4, 7,4$  Гц), 5,05 (1H, д,  $J=14,2$  Гц), 4,19-4,18 (1H, м), 4,19 (2H, ушир.с), 3,55 (2H, ушир.с), 3,37 (3H, с), 2,96 (2H, с), 2,76 (2H, с), 2,48 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,15 (1H, м), 1,74 (2H, м), 1,57 (1H, м), 1,50 (1H, м), 1,45 (2H, м), 1,30 (1H, м).

[0506]  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 187,8 (кв.С), 169,9 (кв.С), 165,7 (кв.С), 163,1 (кв.С), 159,3 (CH), 156,6 (кв.С, кв.,  $J=36,3$  Гц), 150,4 (кв.С, дд,  $J_{\text{CF}}=248,6, 10,6$  Гц), 147,9 (кв.С), 141,1 (кв.С, дд,  $J_{\text{CF}}=248,3, 14,7$  Гц), 138,8 (кв.С), 128,3 (CH), 127,8 (кв.С), 127,1 (CH), 126,9 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=33,4$  Гц), 125,5 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=272,1$  Гц), 120,5 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=275,4$  Гц), 117,6 (кв.С, кв.,  $J_{\text{CF}}=12,7$  Гц), 116,0 (CH), 109,3 (CH), 93,1 (кв.С), 71,4 (кв.С), 70,4 ( $\text{CH}_2$ ), 68,0 ( $\text{CH}_2$ ), 58,9 ( $\text{CH}_3$ ), 57,3 ( $\text{CH}_2$ ), 56,3 ( $\text{CH}_2$ ), 43,3 ( $\text{CH}_3$ ), 41,6 ( $\text{CH}_2$ ), 37,6 ( $\text{CH}_2$ ), 36,8 ( $\text{CH}_3$ ), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 24,8 ( $\text{CH}_2$ ), 23,3 ( $\text{CH}_2$ ).

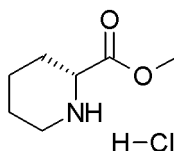
[0507] <Приклад 15>

(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4aH-піrido[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

Перша стадія

(R)-Піперидин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

[0508]



[0509] (R)-Піперидин-2-карбонову кислоту (300 мг, 2,32 ммоль) розчиняли в метанолі (4,64 мл), додавали по краплях тіонілхлорид (0,508 мл, 6,97 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , і суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і додавали толуол для азеотропного видалення з одержанням названої сполуки у вигляді неочищеного продукту.

[0510] Друга стадія

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з отриманого (R)-піперидин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0511]

Таблиця 13

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	$m/z$
	(R)-1-[(3-Фторбензиліден)аміно]-піперидин-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,02	265
	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро-4aH-піrido[1,2-b]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,90	277

Продовження таблиці 6

	(4aR)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)-фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4aH-піrido[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,17	468
--	---	----------	------	-----

[0512] &lt;Приклад 16&gt;

5 (4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4aH-піrido[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (S)-піперидин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0513]

Таблиця 14

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(S)-1-[(3-Фторбензиліден)аміно]-піперидин-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,03	265
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро-4aH-піrido[1,2-b]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	0,91	277
	(4aS)-1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)-фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4aH-піrido[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,16	468

10

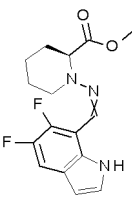
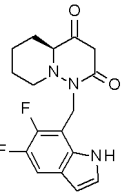
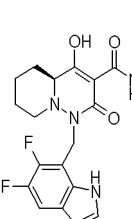
[0514] &lt;Приклад 17&gt;

(4aS)-1-[(5,6-Дифтор-1H-індол-7-іл)метил]-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4aH-піrido[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

15 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з (S)-піперидин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 5,6-дифтор-1H-індол-7-карбальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0515]

Таблиця 15

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(S)-1-[(5,6-Дифтор-1Н-індол-7-ілметил)аміно]-піперидин-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,03	323
	(4aS)-1-[(5,6-Дифтор-1Н-індол-7-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро-4аН-піридо[1,2-б]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	1,00	334
	(4aS)-1-[(5,6-Дифтор-1Н-індол-7-іл)метил]-4-гідрокси-Н-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетра-гідро-4аН-піридо[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,16	525

[0516] &lt;Приклад 18&gt;

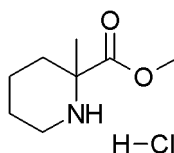
1-[(3-Фторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-Н-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіридо[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

5

Перша стадія

2-Метил-піперидин-2-карбонова кислота метиловий ефір гідрохлорид

[0517]



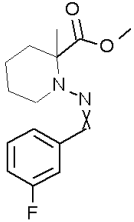
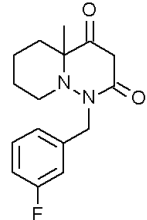
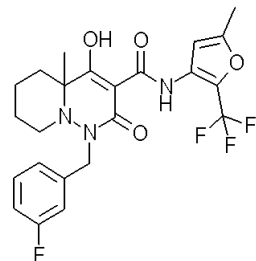
[0518] Названу сполуку одержували з 2-метилпіперидин-1,2-дикарбонової кислоти 1-третбутилового ефіру у вигляді неочищеного продукту таким же методом, як на першій стадії прикладу 4.

[0519] Друга стадія

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з отриманого 2-метилпіперидин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0520]

Таблиця 16

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	1-[(3-Фтор-бензиліден)аміно]-2-метил-піперидин-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,07	279
	1-[(3-Фторфеніл)-метил]-4а-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[1,2-в]-піридазин-2,4-діон	ZQ-01	2,53	291
	1-[(3-Фторфеніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіридо[1,2-в]піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,18	482

[0521] &lt;Приклад 19&gt;

- 5 1-[2,3-(Дифторфеніл)метил]-4а-етил-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіридо[1,2-в]піридазин-3-карбоксамід

Перша стадія

2-Етилпіперидин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид

[0522]



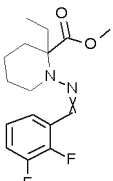
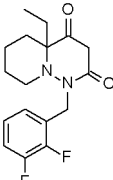
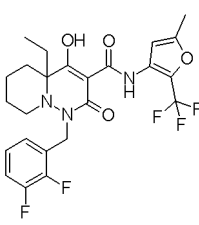
- 10 [0523] Названу сполуку одержували з 2-етилпіперидин-2-карбонової кислоти гідрохлориду у вигляді неочищеного продукту таким же методом, як на першій стадії прикладу 6.

[0524] Друга стадія

- 15 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з отриманого 2-етилпіперидин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 2,3-дифторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

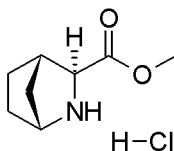
[0525]

Таблиця 17

Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	1-([1-(2,3-Дифторфеніл)-мет-(Z)-іліден]аміно}-2-етил-піперидин-2-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,16	311
	1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4а-етил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[1,2-в]-піридазин-2,4-діон	SQD-AA05	1,00	323
	1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4а-етил-4-гідрокси-N-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл]-2-оксо-5,6,7,8-тетра-гідропіридо[1,2-в]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,23	514

[0526] &lt;Приклад 20&gt;

- 5 (4aS, 5S, 8R)-1-(3-Фторбензил)-4-гідрокси-N-(5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл)-2-оксо-2,4а, 5,6,7,8-гексагідро-1Н-5,8-метанопіридо[1,2-в]піридазин-3-карбоксамід  
Перша стадія  
(1S, 3S, 6R)-2-Азабіцикло[2,2.1]гептан-3-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид  
[0527]



- 10 [0528] (1R, 3S, 4S)-2-Азабіцикло[2,2.1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-третбутиловий ефір (500 мг, 2,07 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (2,07 мл), додавали карбонат цезію (1,01 г, 3,11 ммоль) і йодметан (0,155 мл, 2,49 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали
- 15 водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, 10 % водним розчином тіосульфату натрію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (1R, 3S, 4S)-2-азабіцикло[2,2.1]гептан-2,3-дикарбонової кислоти 2-третбутилового ефіру 3-метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. До отриманого неочищеного продукту додавали розчин хлористого водню в 1,4-діоксані (4М, 5,00 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і додавали толуол для азеотропного видалення з одержанням названої сполуки у вигляді неочищеного продукту.

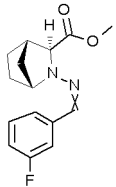
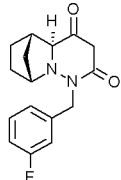
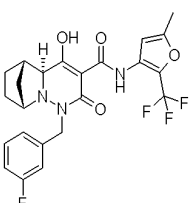
[0529] Друга стадія

- 25 Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували з отриманого (1S, 3S, 6R)-2-азабіцикло[2,2.1]гептан-3-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду і 3-фторбензальдегіду таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

[0530]



Таблиця 18

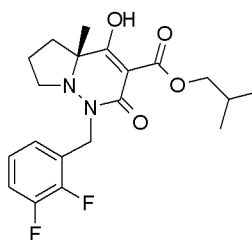
Структура	Назва сполуки	Умови проведення аналізу	Час утримування при ВЕРХ (хв)	m/z
	(1R, 3S, 4S)-2-[(3-Фтор-бензиліден)аміно]-2-азабіцкло[2,2.1]гептан-3-карбонової кислоти метиловий ефір	SQD-AA05	1,02	277
	(4aS, 5S, 8R)-1-(3-Фторбензил)тетрагідро-1H-5,8-метанопіридо[1,2-b]піридазин-2,4(3H, 4aH)-діон	SQD-AA05	0,90	289
	(4aS, 5S, 8R)-1-(3-Фторбензил)-4-гідрокси-N-(5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл)-2-оксо-2,4a, 5,6,7,8-гексагідро-1H-5,8-метанопіридо[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід	SQD-AA05	1,17	480

[0531] &lt;Довідковий приклад 1-1&gt;

(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір

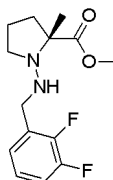
5

[0532]



[0533] Перша стадія

[0534]

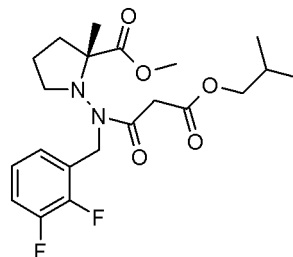


- 10 [0535] (R)-1-((2,3-(Дифторбензиліден)аміно)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір (1,31 г, 4,63 ммоль) розчиняли в метанолі (4,6 мл) і оцтовій кислоті (4,6 мл), додавали ціаноборгідрид натрію (1,19 г, 18,98 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над
- 15 безводним сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник відганяли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (1,34 г, 102 %) ((R)-1-((2,3-(дифторбензил)-аміно)-2-

метилпіролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру.

[0536] Друга стадія

[0537]



[0538] (R)-1-((2,3-Дифторбензил)аміно)-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (3,24 г, 11,39 ммоль) і 3-бутилокси-3-пропіонову кислоту (2,19 г, 13,67 ммоль) розчиняли в дихлорметані (17,7 мл) і потім додавали бромтри(піролідин-1-іл)фосфонію гексафторфосфат (6,9 г, 14,81 ммоль) і триетиламін (6,37 мл, 45,6 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали дихлорметан і 1N хлористоводневу кислоту, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням (R)-1-(N-(2,3-дифторбензил)-3-ізобутоксі-3-оксопропанамід)-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (4,58 г, 94 %).

[0539] LCMS: m/z 427[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,33 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0540] Третя стадія

(R)-1-(N-(2,3-Дифторбензил)-3-ізобутоксі-3-оксопропанамід)-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (30,4 г, 71,2 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (142 мл), додавали карбонат цезію (69,6 г, 214 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 1 години. Потім суміш охолоджували, концентрували при зниженому тиску, додавали 2N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (0-80 % етилацетат/гексан) з одержанням названої сполуки (25,33 г, 90 %).

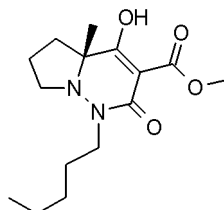
[0541] LCMS: m/z 395[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,05 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0542] <Довідковий приклад 1-2>

Метил (4aR)-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-1-пентил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилат

[0543]



[0544] Як реагент використовували нормальний пентильовий альдегід (0,959 г, 11,1 ммоль), і проводили такі ж операції, як на першій стадії довідкового прикладу 1-1, з одержанням (R)-1-(пентиламіно)-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,73 г) у вигляді неочищеного продукту. Отримане похідне гідазину розчиняли в тетрагідрофурані (14 мл), додавали трикалійфосфат (6,41 г, 30,2 ммоль) і метил 3-хлор-3-оксопропаноат (1,62 мл, 15,1 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат (100 мл), і потім органічний шар промивали 1N хлористоводневою кислотою, водою і сольовим розчином, сушили його над сульфатом магнію. Потім його фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням (R)-1-(3-метоксі-3-оксо-N-пентилпропанамід)-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,84 г, 84 %) у вигляді жовтого масла. Отриману сполуку амиду (1,84 г, 5,59 ммоль) розчиняли в N, N-

диметилформаміді (25 мл), додавали карбонат цезію (5,47 г, 16,8 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали етилацетат (50 мл), і потім органічний шар промивали 1N хлористоводневою кислотою, водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію. Потім його фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (1,84 г).

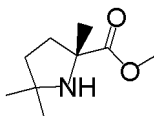
[0545] LCMS:  $m/z$  297[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,22 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0546] <Довідковий приклад 2>

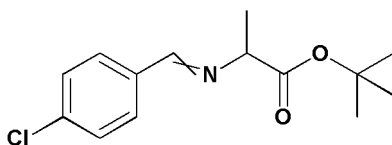
(R)-2,5,5-Триметилпіролідин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

[0547]



[0548] Перша стадія

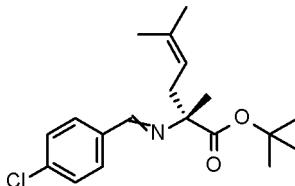
[0549]



[0550] 4-хлорбензальдегід (0,736 г, 5,23 ммоль) додавали до суспензії 2-амінопропаноату третбутилового ефіру (0,80 г, 5,51 ммоль) і сульфату магнію (0,66 г, 5,51 ммоль) у дихлорметані (7,3 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрували, і отриманий фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в діетиловому ефірі, промивали водою і сольовим розчином, і органічний шар сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-((4-хлорбензиліден)аміно)пропаноату третбутилового ефіру (1,29 г) у вигляді неочищеного продукту.

[0551] Друга стадія

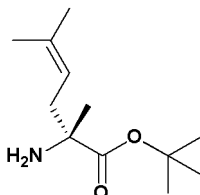
[0552]



[0553] 2-((4-Хлорбензиліден)аміно)пропаноату третбутиловий ефір (2,18 г, 12,2 ммоль), отриманий на першій стадії, і (S)-4,4-дибутил-2,6-біс(3,4,5-трифторфеніл)-4,5-дигідро-3H-динафто-[7,6,1,2-cde]азепінію бромід (91 мг, 0,122 ммоль) розчиняли в толуолі (85 мл), і додавали 1-бром-3-метил-2-бутен (1,71 мл, 14,61 ммоль) і гідроксид цезію (9,13 г, 60,9 ммоль) при 0°C. Потім реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин, додавали воду, і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням (R)-2-((4-хлорбензиліден)аміно)-2,5-диметилгекс-4-енової кислоти трет-бутилового ефіру у вигляді неочищеного продукту.

[0554] Третя стадія

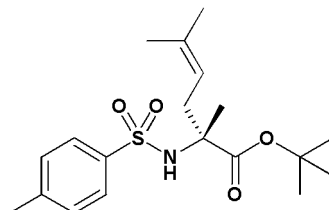
[0555]



[0556] 1N хлористоводневу кислоту (97 мл, 97 ммоль) повільно додавали до розчину (R)-2-((4-хлорбензиліден)аміно)-2,5-диметилгекс-4-енової кислоти третбутилового ефіру (4,09 г, 12,2 ммоль), отриманого на другій стадії, у діетиловому ефірі (97 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Органічний шар відокремлювали, і водний шар промивали діетиловим ефіром. Потім величину pH водного шару доводили до pH 9, екстрагували дихлорметаном. Екстракти поєднували, сушили і фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням (R)-2-аміно-2,5-диметилгекс-4-енової кислоти третбутилового ефіру у вигляді неочищеного продукту.

[0557] Четверта стадія

[0558]



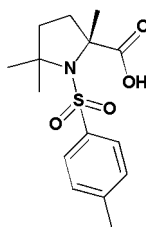
[0559] (R)-2-Аміно-2,5-диметилгекс-4-енової кислоти трет-бутиловий ефір (1,03 г, 4,83 ммоль), отриманий на третій стадії, розчиняли в дихлорметані (9,7 мл), додавали п-толуолсульфонілхлорид (1,11 г, 5,79 ммоль), триетиламін (0,81 мл, 5,79 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (5,90 мг, 0,048 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракти поєднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням (R)-2,5-диметил-2-(4-метилфенілсульфонамід)гекс-4-енової кислоти третбутилового ефіру (1,47 г, 83 %) у вигляді жовтого масла.

[0560] LCMS:  $m/z$  368[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,40 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0561] П'ята стадія

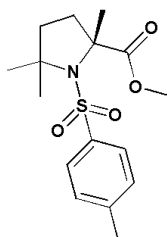
[0562]



[0563] (R)-2,5-Диметил-2-(4-метилфенілсульфонамід)гекс-4-енової кислоти третбутиловий ефір (1,47 г, 4,00 ммоль), отриманий на четвертій стадії, розчиняли в хлороформі (16,0 мл), і розчин охолоджували до 0°C. Додавали трифторметан-сульфонову кислоту (0,14 мл, 1,60 ммоль) при 0°C, і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, і при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракти поєднували, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Потім екстракт фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням (R)-2,5,5-триметил-1-тозилпіролідін-2-карбонової кислоти у вигляді неочищеного продукту.

[0564] Шоста стадія

[0565]



[0566] Йодметан (2,99 мл, 4,80 ммоль) додавали до суспензії (R)-2,5,5-триметил-1-тозилпіролідін-2-карбонової кислоти (1,25 г, 4,00 ммоль), отриманої на п'ятій стадії, і карбонату калію (829 мг, 6,00 ммоль) у N, N-диметилформаміді (16,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти поєднували, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Потім екстракт фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням (R)-2,5,5-триметил-1-тозилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,24 г, 3,81 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

[0567] LCMS:  $m/z$  326[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,20 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0568] Сьома стадія

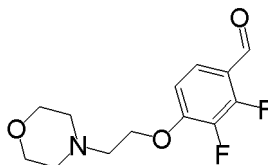
(R)-2,5,5-Триметил-1-тозилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір (1,24 г, 3,81 ммоль), отриманий на шостій стадії, розчиняли в метанолі (38,1 мл) і додавали магній (1,85 г, 76 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 28 годин. Додавали 1N хлористоводневу кислоту, і водний шар промивали дихлорметаном. Величину рН водного шару доводили до рН 9 і екстрагували дихлорметаном. Екстракти поєднували, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (611 мг, 3,57 ммоль) у вигляді безбарвного масла.

[0569] <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,73 (3H, c), 2,36-2,30 (1H, м), 1,88-1,80 (1H, м), 1,69-1,53 (2H, м), 1,39 (3H, c), 1,18 (3H, c), 1,17 (3H, c).

[0570] <Довідковий приклад 3>

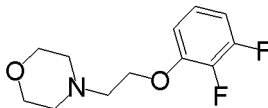
2,3-Дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензальдегід

[0571]



[0572] Перша стадія

[0573]



[0574] 4-(2-Хлоретил)морфоліну гідрохлорид (4,72 г, 25,4 ммоль), карбонат цезію (18,8 г, 57,7 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (0,511 г, 1,38 ммоль) додавали до розчину 2,3-дифторфенолу (3,00 г, 23,1 ммоль) в ацетонітрилі (46,1 мл), і суміш перемішували при 65°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через шар целіту, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою, 2N водним розчином гідроксиду натрію, водою і сольовим розчином, і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Потім фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4-(2-(2,3-дифторфеноксі)етил)-морфоліну (5,60 г, 99 %) у вигляді безбарвного масла.

[0575] LCMS:  $m/z$  244[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,68 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0576] Друга стадія

Розчин 4-(2-(2,3-дифторфеноксі)етил)морфоліну (1,00 г, 4,11 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0,62 мл, 4,11 ммоль) у тетрагідрофурані (13,7 мл) охолоджували до -78°C і додавали н-бутиллітій (2,14 мл, 5,34 ммоль). Потім суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, додавали N, N-диметилформамід (0,35 мл, 4,52 ммоль) при -78°C. Реакційну суміш повільно нагрівали до -10°C, і реакцію переривали за допомогою насиченого водного розчину хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом, і екстракти поєднували і промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (758 мг, 68 %) у

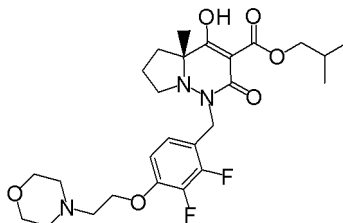
вигляді жовтого масла.

[0577] LCMS:  $m/z$  272 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,62 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

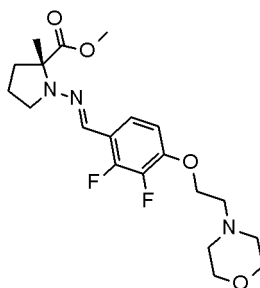
[0578] <Довідковий приклад 4>

- 5 (4aR)-1-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір  
[0579]



[0580] Перша стадія

- 10 [0581]



[0582] Для синтезу метил (2R)-1-[(E)-[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метиліденаміно]-2-метилпіролідін-2-карбоксилату використовували 2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)-бензальдегід і метил (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти гідрохлорид, і проводили такі ж операції, як на першій - третій стадіях прикладу 1.

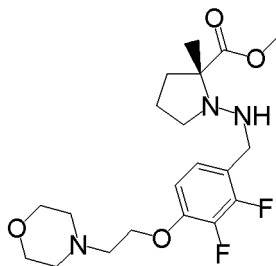
- 15

[0583] LCMS:  $m/z$  412 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,95 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0584] Друга стадія

[0585]



- 20

[0586] Для одержання (R)-1-((2,3-дифтор-4-(2-морфоліно-етокси)бензил)аміно)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту використовували (R)-1-((2,3-дифтор-4-(2-морфоліно-етокси)бензиліден)аміно)-2-

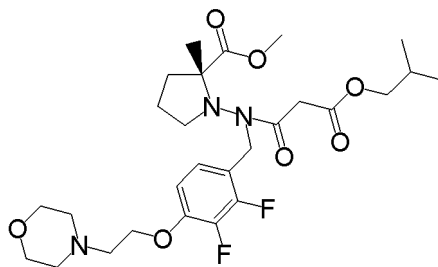
- 25 метилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір і проводили такі ж операції, як на першій стадії довідкового прикладу 1-1.

[0587] LCMS:  $m/z$  414 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,63 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0588] Третя стадія

[0589]



[0590] Для синтезу (R)-1-(N-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліно-етокси)бензил)-3-ізобутоксі-3-оксoproпанамід)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру використовували (R)-1-((2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензил)аміно)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір і 3-бутилокси-3-пропіонову кислоту, і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 1-2.

[0591] LCMS: m/z 556[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,03 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0592] Четверта стадія

Для синтезу названої сполуки використовували (R)-1-(N-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)-бензил)-3-ізобутоксі-3-оксо-пропанамід)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 1-2.

[0593] LCMS: m/z 524[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,04 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

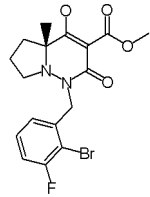
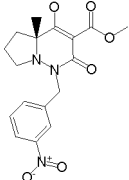
[0594] Синтезували ефірні похідні, описані в наступній таблиці, використовуючи відповідні альдегідні реагенти і похідні проліну для проведення таких же перетворень, як у довідковому прикладі 1-1 або довідковому прикладі 1-2.

[0595]

Таблиця 19-1

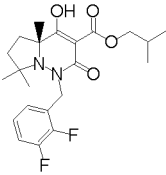
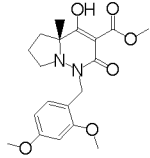
Довідковий приклад №	Ефір	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	Ефірне похідне m/z
5		SQD-FA05	1,12	521 [M+H] <sup>+</sup>
6		SQD-FA05	0,62	524 [M+H] <sup>+</sup>
7		SMD-TFA50	0,47	335 [M+H] <sup>+</sup>
8		SMD-TFA05	1,08	342 [M+H] <sup>+</sup>

Продовження таблиці 19-1

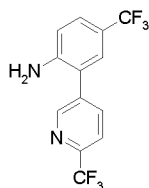
9		SMD-TFA50	0,88	413 [M+H] <sup>+</sup>
10		SQD-FA05	0,82	362 [M+H] <sup>+</sup>

[0596]

Таблиця 19-2

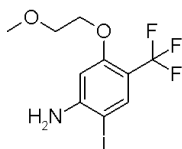
11		SQD-FA05	1,12	423 [M+H] <sup>+</sup>
12		SMD-TFA05	1,14	377 [M+H] <sup>+</sup>

- 5 [0597] <Довідковий приклад 13>  
4-(Трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]анілін  
[0598]



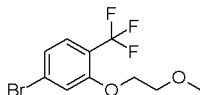
- 10 [0599] Толуол (900 мл), етанол (226 мл) і воду (450 мл) додавали до 2-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)аніліну (60,00 г, 209 ммоль), 5-бром-2-(трифторметил)піридину (50,80 г, 225 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладію (9,000 г, 7,79 ммоль) і карбонату калію (129,0 г, 930 ммоль) в атмосфері азоту, і суміш перемішували при 110°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали воду (1000 мл), і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір) з одержанням названої сполуки (63 г, 98 %).
- 15 [0600] LCMS: m/z 307[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 0,99 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)
- 20 [0601] <Довідковий приклад 14>  
2-Йод-5-(2-метоксіетокси)-4-(трифторметил)анілін  
[0602]





[0603] Перша стадія

[0604]



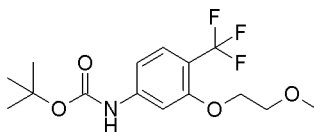
- 5 [0605] 2-метоксіетанол (0,097 мл, 1,24 ммоль) розчиняли в N-метилпіролідоні (2 мл) в атмосфері азоту, додавали гідрид натрію (60 мас. % дисперсія в мінеральному маслі, 30 мг, 1,24 ммоль), і потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, додавали 4-бром-2-фтор-1-(трифторметил)бензол (0,118 мл, 0,823 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 днів. До реакційної суміші додавали 0,37М водний розчин дигідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (0-10 % етилацетат/гексан) з одержанням 4-бром-2-(2-метоксіетокси)-1-(трифторметил)бензолу (231,2 мг, 94 %).

15 [0606] Час утримування при ВЕРХ: 0,63 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA50)

[0607] ТШХ (пластинка із силікагелем) величина Rf: 0,37 (10 % етилацетат/гексан)

[0608] Друга стадія

[0609]



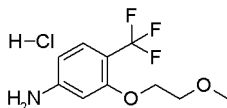
- 20 [0610] 4-Бром-2-(2-метоксіетокси)-1-(трифторметил)бензол (231,2 мг, 0,773 ммоль), карбамінової кислоти третбутиловий ефір (109 мг, 0,928 ммоль), ацетат паладію(II) (5,21 мг, 0,023 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл (33,2 мг, 0,07 ммоль) і карбонат цезію (353 мг, 1,08 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (5,2 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом ночі. До реакційної суміші додавали 0,37М водний розчин дигідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (0-20 % етилацетат/гексан) з одержанням (3-(2-метоксіетокси)-4-(трифторметил)феніл)карбамінової кислоти третбутилового ефіру (192,5 мг, 74 %).

30 [0611] LCMS: m/z 334[M-H]<sup>-</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,02 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

[0612] Третя стадія

[0613]



- 35 [0614] Розчин 4N хлористого водню/1,4-діоксан (3,9 мл) додавали до (3-(2-метоксіетокси)-4-(трифторметил)феніл)карбамінової кислоти третбутилового ефіру (192,5 мг, 0,574 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, до отриманого залишку додавали ефір/гексан (1/3), осаджену тверду речовину збирали фільтрацією і сушили під вакуумом з одержанням 3-(2-метоксіетокси)-4-(трифторметил)аніліну гідрохлориду (128,1 мг, 82 %).

40 [0615] LCMS: m/z 236[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,83 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

[0616] Четверта стадія

3-(2-Метоксіетокси)-4-(трифторметил)аніліну гідрохлорид (55,9 мг, 0,206 ммоль) розчиняли в

оцтовій кислоті (1,03 мл), додавали N-йодсукцинімід (50,9 мг, 0,226 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і 20 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали етилацетат, промивали 0,5N гідроксидом натрію і сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на

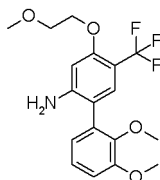
[0617] LCMS:  $m/z$  362[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,19 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0618] <Довідковий приклад 15>

2',3'-Диметокси-4-(2-метоксіетокси)-5-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-амін

[0619]



[0620] Толуол (2,7 мл) і етанол (1,1 мл) додавали до 2-йод-5-(2-метоксіетокси)-4-(трифторметил)аніліну (69,2 мг, 0,192 ммоль), (2,3-диметоксифеніл)боронової кислоти (34,9 мг, 0,192 ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію(II) (7,9 мг, 0,0096 ммоль), потім додавали 2M водний розчин карбонату калію (0,38 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 0,37 M водний розчин дигідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на

[0621] LCMS:  $m/z$  372[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,21 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0622] Для синтезу похідних аніліну, описаних у наступній таблиці, використовували похідні боронової кислоти і галогеніди, описані в наступній таблиці, і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 13 або довідковому прикладі 15.

[0623]

Таблиця 20-1

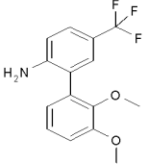
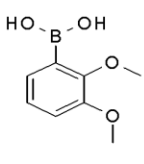
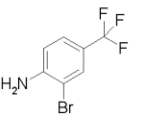
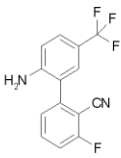
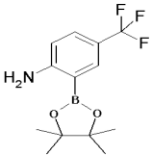
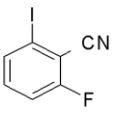
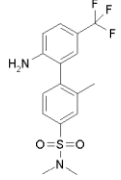
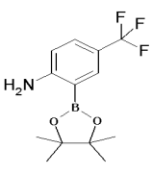
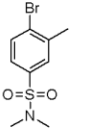
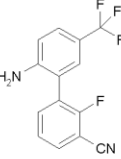
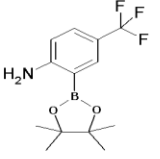
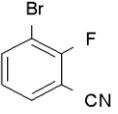
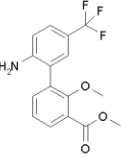
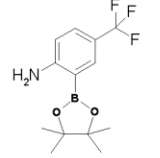
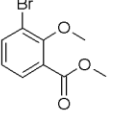
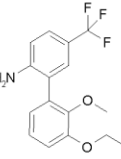
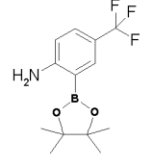
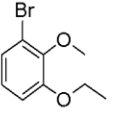
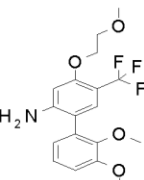
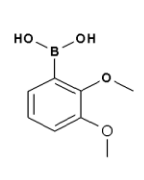
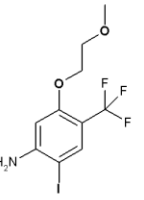
Довідковий номер №	Анілін	Похідне боронової кислоти	Галогенід	Похідне аніліну m/z
16				298 [M+H] <sup>+</sup>
17				281 [M+H] <sup>+</sup>
18				359 [M+H] <sup>+</sup>
19				281 [M+H] <sup>+</sup>
20				326 [M+H] <sup>+</sup>
21				312 [M+H] <sup>+</sup>
22				372 [M+H] <sup>+</sup>

Таблица 20-2

23				351 [M+H] <sup>+</sup>
24				323 [M+H] <sup>+</sup>
25				323 [M+H] <sup>+</sup>
26				346 [M+H] <sup>+</sup>
27				264 [M+H] <sup>+</sup>
28				267 [M-H] <sup>-</sup>
29				285 [M+H] <sup>+</sup>
30				273 [M+H] <sup>+</sup>

Таблица 20-3

31				274 [M+H] <sup>+</sup>
32				264 [M+H] <sup>+</sup>
33				298 [M+H] <sup>+</sup>
34				283 [M+H] <sup>+</sup>
35				307 [M+H] <sup>+</sup>
36				269 [M+H] <sup>+</sup>
37				385 [M+H] <sup>+</sup>
38				307 [M-H] <sup>-</sup>

Таблица 20-4

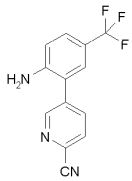
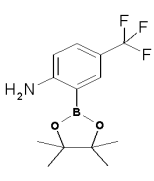
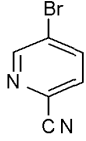
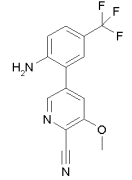
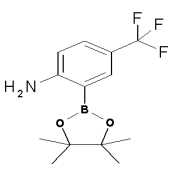
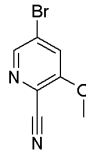
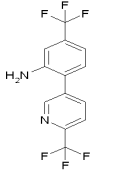
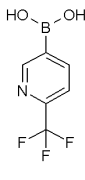
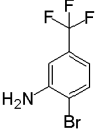
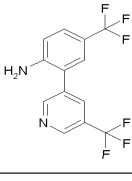
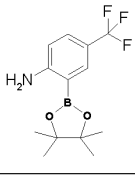
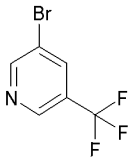
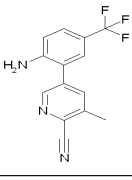
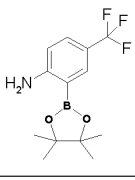
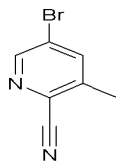
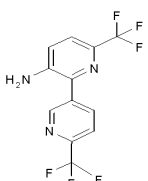
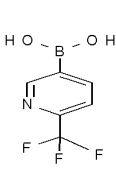
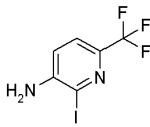
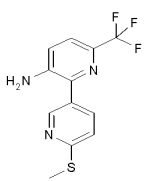
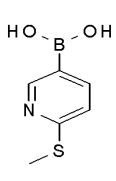
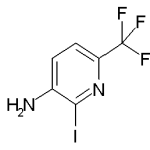
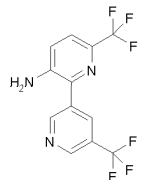
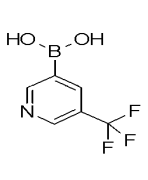
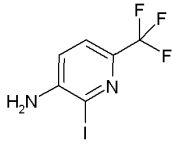
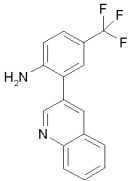
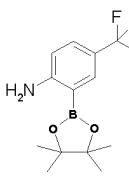
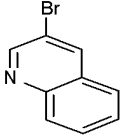
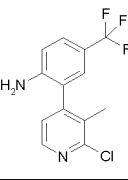
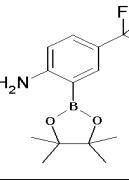
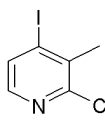
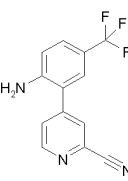
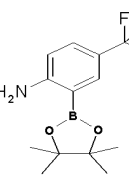
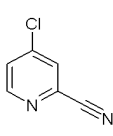
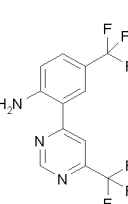
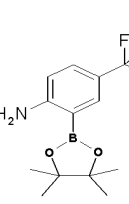
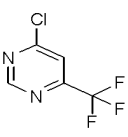
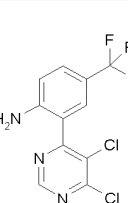
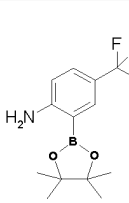
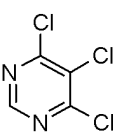
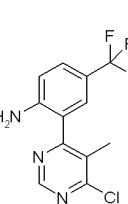
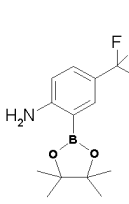
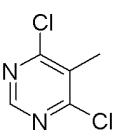
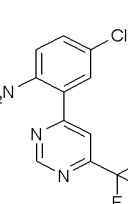
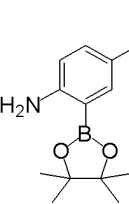
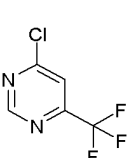
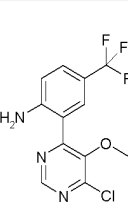
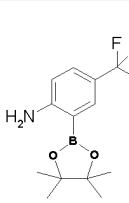
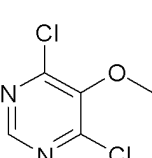
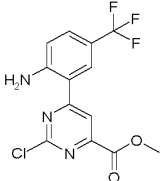
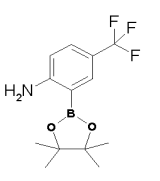
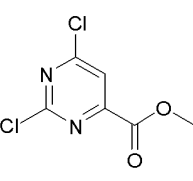
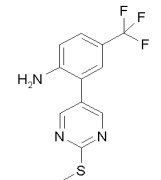
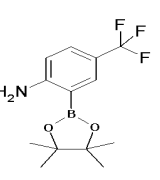
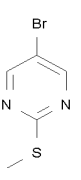
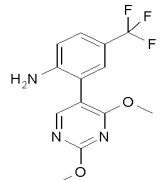
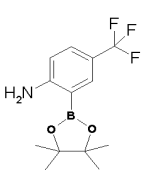
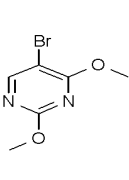
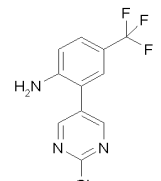
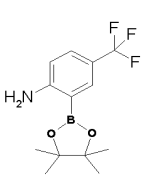
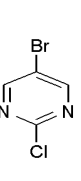
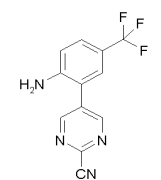
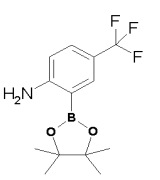
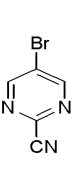
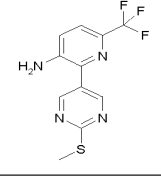
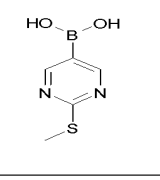
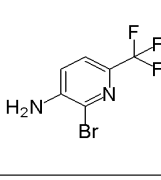
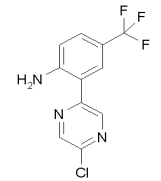
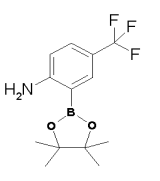
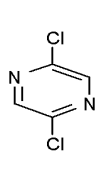
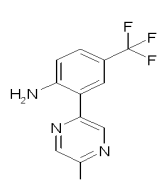
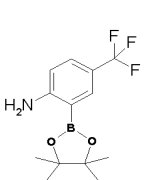
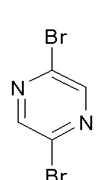
39				264 [M+H] <sup>+</sup>
40				294 [M+H] <sup>+</sup>
41				307 [M+H] <sup>+</sup>
42				307 [M+H] <sup>+</sup>
43				278 [M+H] <sup>+</sup>
44				308 [M+H] <sup>+</sup>
45				286 [M+H] <sup>+</sup>
46				308 [M+H] <sup>+</sup>

Таблица 20-5

47				289 [M+H] <sup>+</sup>
48				287 [M+H] <sup>+</sup>
49				264 [M+H] <sup>+</sup>
50				308 [M+H] <sup>+</sup>
51				308 [M+H] <sup>+</sup>
52				288 [M+H] <sup>+</sup>
53				274 [M+H] <sup>+</sup>
54				304 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 20-6

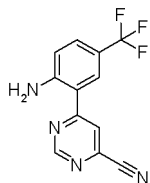
55				332 [M+H] <sup>+</sup>
56				286 [M+H] <sup>+</sup>
57				300 [M+H] <sup>+</sup>
58				274 [M+H] <sup>+</sup>
59				263 [M-H] <sup>-</sup>
60				287 [M+H] <sup>+</sup>
61				274 [M+H] <sup>+</sup>
62				319 [M+H] <sup>+</sup>



[0629] <Довідковий приклад 63>

6-(2-Аміно-5-(трифторметил)феніл)піримідин-4-карбонітрил

[0630]



5 [0631] 2-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)анілін (1,0 г, 3,65 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан (0,246 г, 2,19 ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді (3 мл), додавали водний розчин (3 мл) ціаніду калію (0,95 г, 14,6 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 0,37 М водний розчин дигідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали

10 сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (40-100 % ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (365,6 мг, 38 %).

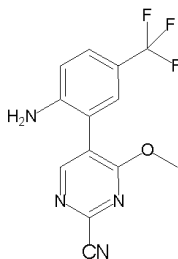
[0632] LCMS: m/z 265[M+H]<sup>+</sup>

15 Час утримування при ВЕРХ: 1,16 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0633] <Довідковий приклад 64>

5-(2-Аміно-5-(трифторметил)феніл)-4-метоксипіримідин-2-карбонітрил

[0634]



20 [0635] Суміш 2-(2-хлор-4-метоксипіримідин-5-іл)-4-(трифторметил)аніліну (89 мг, 0,293 ммоль), диціаніду цинку (20,65 мг, 0,176 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (18,07 мг, 0,032 ммоль), і аддукту тріс(добензіліденацетон)дипаладій(0)-хлороформ (30,3 мг, 0,029 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,5 мл) нагрівали і перемішували в атмосфері азоту при 80°C протягом 1 години. Потім реакційну суміш нагрівали і перемішували при 110°C протягом 9

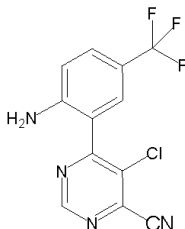
25 годин. Реакційну суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил-вода, 0,03 % мурашина кислота) з одержанням 5-(2-аміно-5-(трифторметил)-феніл)-4-метоксипіримідин-2-карбонітрилу (57 мг, 66 %).

[0636] LCMS: m/z 295[M+H]<sup>+</sup>

30 Час утримування при ВЕРХ: 0,82 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0637] <Довідковий приклад 65>

6-(2-Аміно-5-(трифторметил)феніл)-5-хлорпіримідин-4-карбонітрил



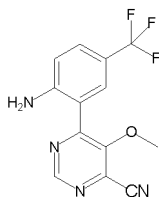
[0639] Для синтезу названої сполуки використовували 2-(5,6-дихлорпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)анілін і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 63.

35 [0640] LCMS: m/z 299[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,82 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0641] <Довідковий приклад 66>

6-(2-Аміно-5-(трифторметил)феніл)-5-метоксипіримідин-4-карбонітрил  
[0642]



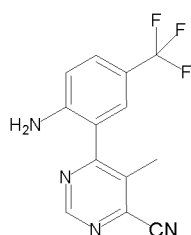
5 [0643] Для синтезу названої сполуки використовували 2-(6-хлор-5-метоксипіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)анілін і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 63.

[0643] LCMS:  $m/z$  295 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,81 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0645] <Довідковий приклад 67>

10 6-(2-Аміно-5-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-4-карбонітрил  
[0646]



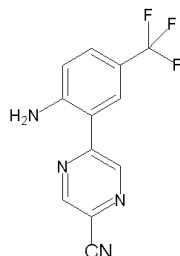
[0647] Для синтезу названої сполуки використовували 2-(6-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)анілін і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 63.

[0648] LCMS:  $m/z$  279 $[M+H]^+$

15 Час утримування при ВЕРХ: 0,78 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0649] <Довідковий приклад 68>

5-(2-Аміно-5-(трифторметил)феніл)піразин-2-карбонітрил  
[0650]



20 [0651] Суміш 2-(5-бромпіразин-2-іл)-4-(трифторметил)аніліну (27,6 мг, 0,087 ммоль), диціаніду цинку (6,1 мг, 0,052 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (5 мг, 0,0043 ммоль) в N, N-диметилформаміді (0,4 мл) нагрівали і перемішували в атмосфері азоту при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил-вода, 0,03 % мурашина кислота) з одержанням 5-(2-аміно-5-(трифторметил)феніл)піразин-2-карбонітрилу.

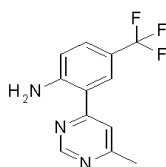
[0652] LCMS:  $m/z$  265 $[M+H]^+$

25 Час утримування при ВЕРХ: 0,81 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0653] <Довідковий приклад 69>

2-(6-Метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)анілін  
[0654]

30



[0655] 2-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)анілін (51,9 мг, 0,19 ммоль), триметилбороксин (0,053 мл, 0,379 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (13,3 мг, 0,019 ммоль) і трикалійфосфат (161 мг, 0,759 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,95 мл), і суміш перемішували при 90°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 0,37М водний розчин

дигідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали

сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували

при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на

силікагелі (0-30 % етилацетат/гексан) з одержанням названої сполуки (27,4 мг, 57 %).

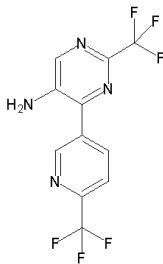
[0656] LCMS: m/z 254[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,93 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

[0657] <Довідковий приклад 70>

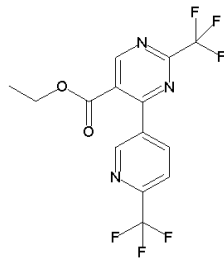
2-(Трифторметил)-4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)піримідин-5-амін

[0658]



[0659] Перша стадія

[0660]



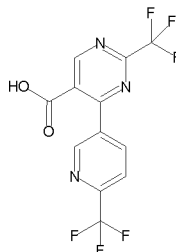
[0661] Для синтезу 2-(трифторметил)-4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти етилового ефіру використовували 4-йод-2-(трифторметил)піримідин-5-карбонової кислоти етиловий ефір і (6-(трифторметил)піридин-3-іл)боронову кислоту, і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 13.

[0662] LCMS: m/z 366[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,26 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0663] Друга стадія

[0664]



[0665] 2-(Трифторметил)-4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-піримідин-5-карбонової кислоти етиловий ефір, отриманий на першій стадії (36 мг, 0,10 ммоль), розчиняли в змішаному розчині етанолу (1 мл) і води (1 мл) і додавали гідроксид натрію (7,9 мг, 0,20 ммоль) при кімнатній температурі. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розчинник концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали 1N хлористоводневу кислоту (5 мл). Потім екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(трифторметил)-4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді

неочищеного продукту (30 мг).

[0666] LCMS:  $m/z$  338 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,05 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0667] Третя стадія

- 5 N, N-диметилформамід (1,5 мл) додавали до 2-(трифторметил)-4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (30 мг, 0,09 ммоль), отриманої на другій стадії, триетиламіну (8,9 мг, 0,09 ммоль) і дифенілфосфорилазиду (DPPA, 24,3 мг, 0,09 ммоль), і суміш перемішували при 60°C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали воду (1,5 мл) і перемішували при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію і потім екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (26 мг) у вигляді неочищеного продукту.

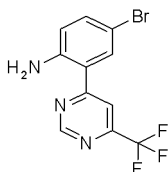
[0668] LCMS:  $m/z$  309 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,08 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

- 15 [0669] <Довідковий приклад 71>

4-Бром-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)анілін

[0670]



- 20 [0671] Для одержання 2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)-аніліну використовували 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін і 4-хлор-6-(трифторметил)піримідин як реагент і вихідний матеріал, відповідно, і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 13. 1-Бромпіролідін-2,5-діон (66,2 мг, 0,372 ммоль) додавали до розчину 2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)аніліну (89 мг, 0,372 ммоль) в оцтовій кислоті (0,94 мл)/воді (0,0067 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 55°C і перемішували протягом 3,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і проводили три рази азеотропне видалення за допомогою толуолу. Залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (60 мг, 50 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

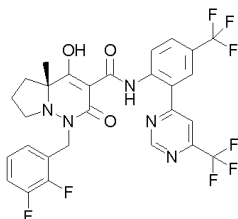
[0672] LCMS:  $m/z$  318 $[M+H]^+$

- 30 Час утримування при ВЕРХ: 1,24 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0673] <Приклад 21>

(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0674]



- 35

[0675] (4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (20 мг, 0,0567 ммоль) і 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)анілін (довідковий приклад 50, 18 мг, 0,0596 ммоль) розчиняли в толуолі (0,2 мл), і суміш перемішували при 90°C протягом 3,5 годин. Потім суміш охолоджували, концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (36 мг, 99 %).

[0676] LCMS:  $m/z$  628 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,17 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

- 45 [0677] Основний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,47 (1H, с), 12,91 (1H, с), 9,60 (1H, с), 8,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,95 (1H, с), 7,90 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,13-7,10 (2H, м), 7,05-7,03 (1H, м), 5,08 (1H, д, J=14,3 Гц),

4,47 (1H, д, J=14,3 Гц), 3,33 (1H, ддд, J=9,0, 9,0, 3,2 Гц), 2,76 (1H, ддд, J=9,0, 8,7, 8,7 Гц), 2,56-2,54 (1H, м), 1,76-1,73 (1H, м), 1,69-1,64 (2H, м), 1,00 (3H, с).

[0678] Другорядний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,22 (1H, с), 12,98 (1H, с), 9,59 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,92 (2H, д, J=9,6 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,14-7,06 (3H, м), 5,10 (1H, д, J=14,0 Гц), 4,52 (1H, д, J=14,6 Гц), 3,29-3,25 (1H, м), 2,78-2,75 (1H, м), 2,64-2,59 (1H, м), 1,73-1,66 (2H, м), 1,49-1,46 (1H, м), 0,84 (3H, с).

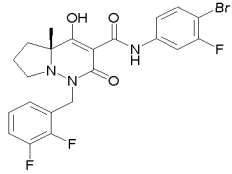
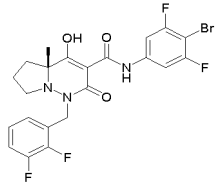
[0679] Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні анілінові реагенти довідкових прикладів 13 і 15-71 і відповідні ефірні похідні довідкових прикладів 1-1 і 1-2 і довідкових прикладів 4-12, і проводили такі ж операції, як у прикладі 21. Потрібно зазначити, що в прикладах 59 і 60 як розчинник замість толуолу використовували N, N-диметилформамід.

[0680]

Таблиця 21-1

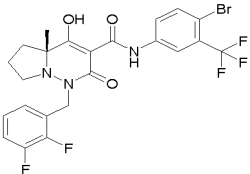
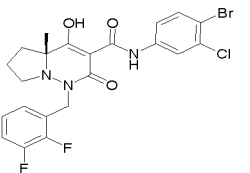
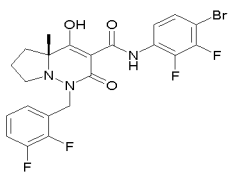
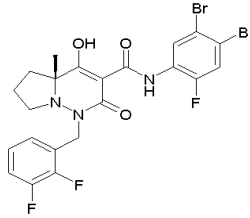
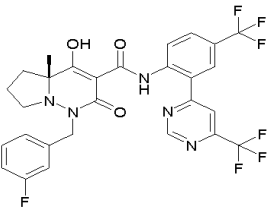
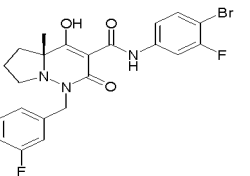
Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримання (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
22		QC-SMD-TFA05	1,26	728
23		QC-SMD-TFA05	1,65	619
24		QC-SMD-TFA05	1,63	599
25		QC-SMD-TFA05	1,61	615
26		QC-SMD-TFA05	1,75	571
27		QC-SMD-TFA05	1,63	519

Продовження таблиці 21-1

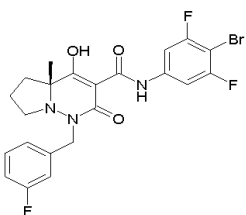
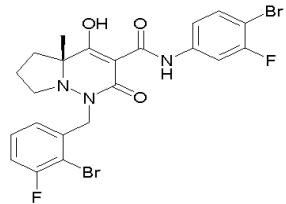
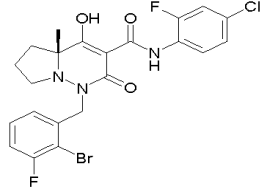
28		SQD-AA05	1,18	510
29		SQD-AA05	1,16	528

[0681]

Таблиця 21-2

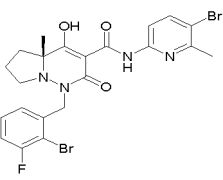
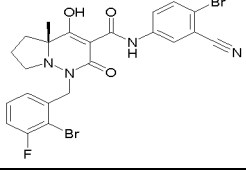
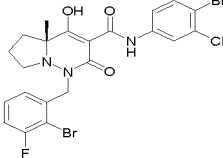
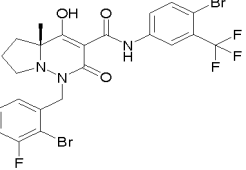
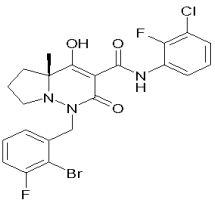
30		SQD-AA05	1,17	560
31		SQD-AA05	1,22	526
32		QC-SMD-TFA05	1,64	528
33		SQD-AA05	1,17	588
34		SQD-AA05	1,17	610
35		SQD-AA05	1,19	492

Продовження таблиці 21-2

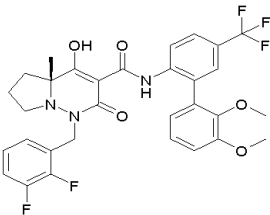
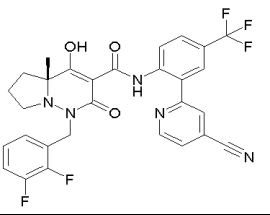
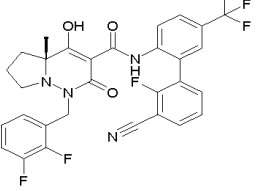
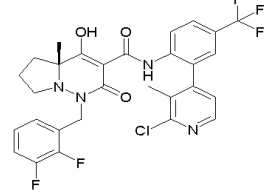
36		SQD-AA05	1,16	510
37		QC-SMD-TFA05	1,74	570
38		QC-SMD-TFA05	1,72	526

[0682]

Таблиця 21-3

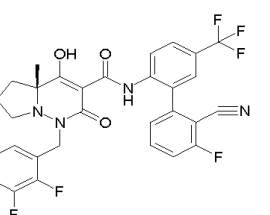
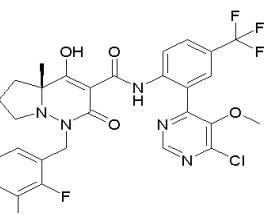
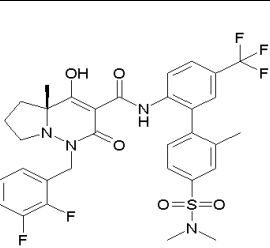
39		QC-SMD-TFA05	1,76	567
40		SQD-AA05	1,11	577
41		QC-SMD-TFA05	1,8	586
42		QC-SMD-TFA05	1,77	620
43		QC-SMD-TFA05	1,71	526

Продовження таблиці 21-3

44		SQD-AA05	1,22	618
45		SQD-AA05	1,16	584
46		SQD-AA05	1,17	601
47		QC-SMD-TFA05	1,71	607

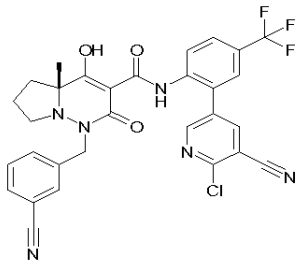
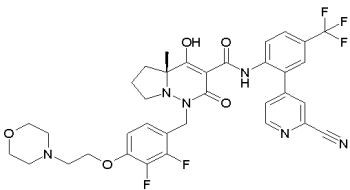
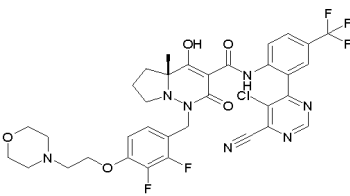
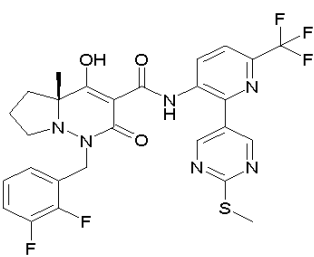
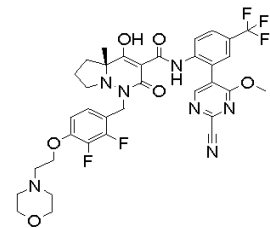
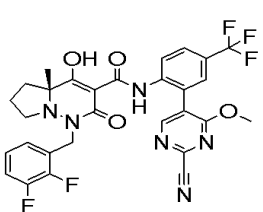
[0683]

Таблиця 21-4

48		QC-SMD-TFA05	1,61	601
49		QC-SMD-TFA05	1,64	624
50		QC-SMD-TFA05	1,68	679

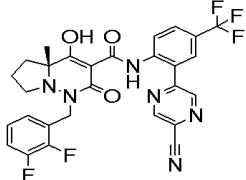


Продовження таблиці 21-4

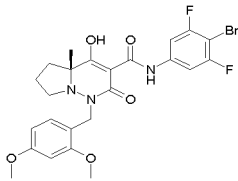
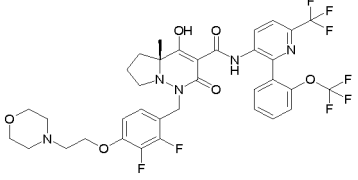
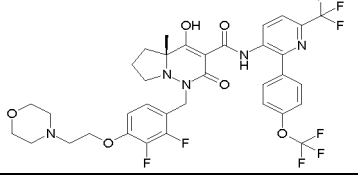
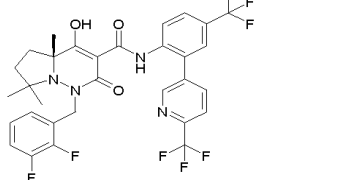
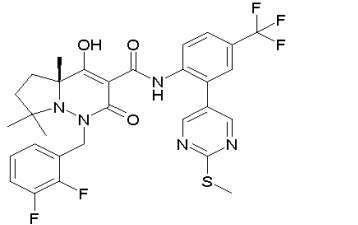
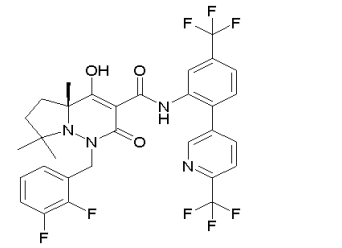
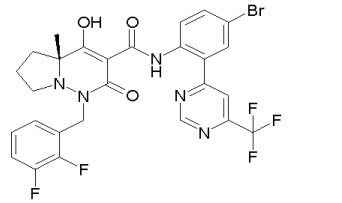
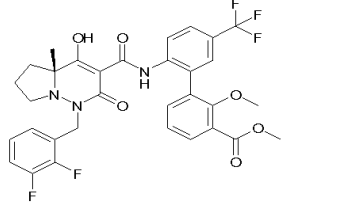
51		QC-SMD-TFA05	1,59	607
52		QC-SMD-TFA05	1,25	713
53		QC-SMD-TFA05	1,29	748
54		QC-SMD-TFA05	1,62	607
55		QC-SMD-TFA05	1,29	744
56		QC-SMD-TFA05	1,64	615

[0684]

Таблиця 21-5

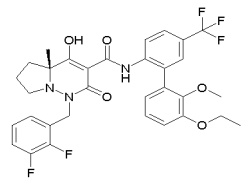
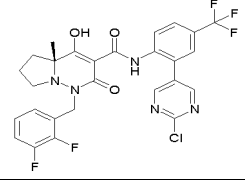
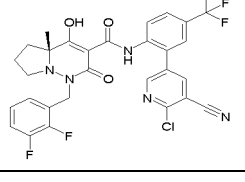
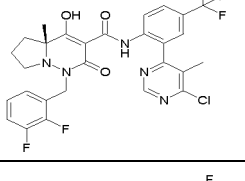
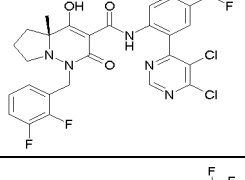
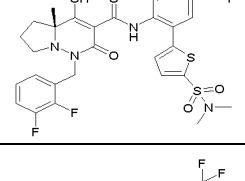
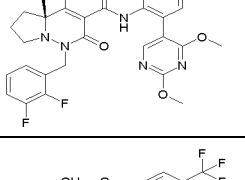
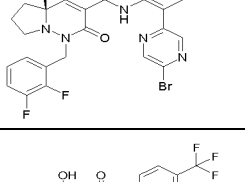
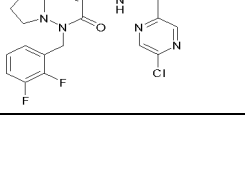
57		QC-SMD-TFA05	1,62	585
----	---	--------------	------	-----

Продовження таблиці 21-5

58		QC-SMD-TFA05	1,65	552
59		QC-SMD-TFA05	1,3	772
60		QC-SMD-TFA05	1,35	772
61		QC-SMD-TFA05	1,73	655
62		QC-SMD-TFA05	1,72	634
63		QC-SMD-TFA05	1,73	655
64		QC-SMD-TFA05	1,65	638
65		QC-SMD-TFA05	1,67	646

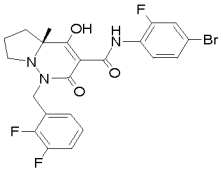
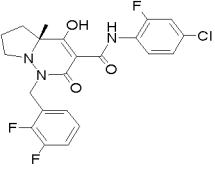
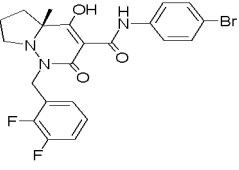
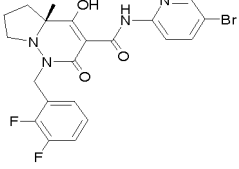
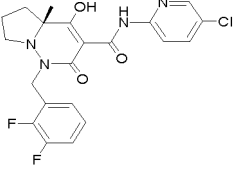
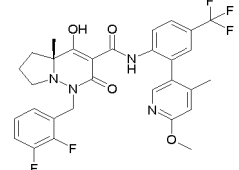
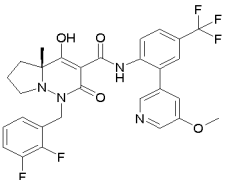
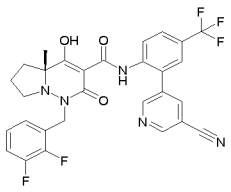
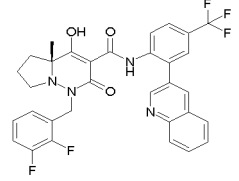
[0685]

Таблица 21-6

66		QC-SMD-TFA05	1,73	632
67		QC-SMD-TFA05	1,61	594
68		SQD-AA05	1,14	618
69		QC-SMD-TFA05	1,67	608
70		QC-SMD-TFA05	1,70	628
71		QC-SMD-TFA05	1,69	671
72		QC-SMD-TFA05	1,65	620
73		QC-SMD-TFA05	1,72	638
74		QC-SMD-TFA05	1,71	594

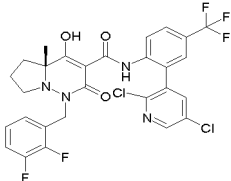
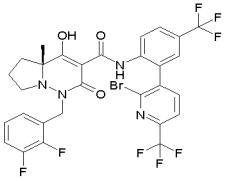
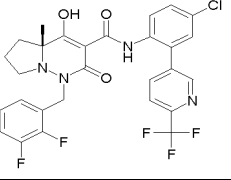
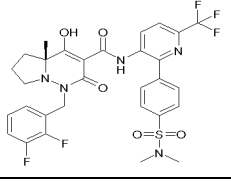
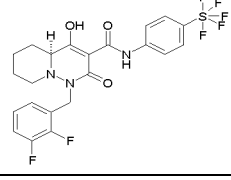
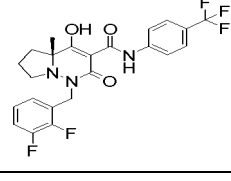
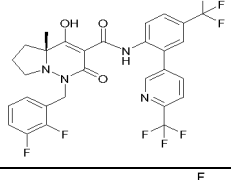
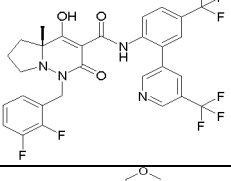
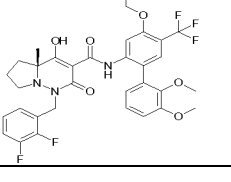
[0686]

Таблица 21-7

75		SQD-AA05	1,20	510
76		SQD-AA05	1,19	466
77		SQD-AA05	1,24	492
78		SQD-AA05	1,11	493
79		SQD-AA05	1,10	449
80		QC-SMD-TFA05	1,67	603
81		QC-SMD-TFA05	1,40	589
82		QC-SMD-TFA05	1,58	584
83		SQD-AA05	1,19	609

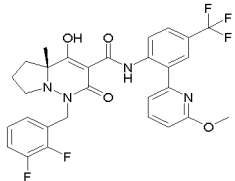
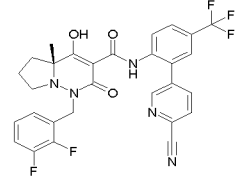
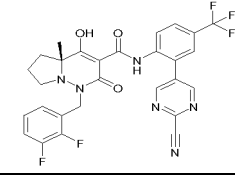
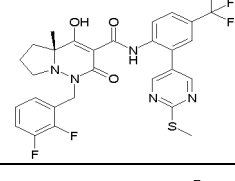
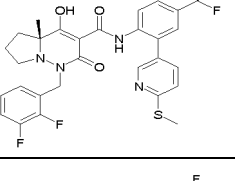
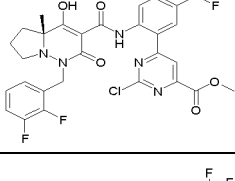
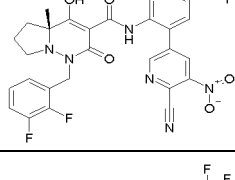
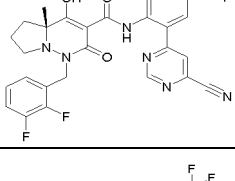
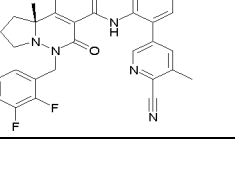
[0687]

Таблиця 21-8

84		SQD-AA05	1,19	627
85		QC-SMD-TFA05	1,70	705
86		QC-SMD-TFA05	1,66	593
87		QC-SMD-TFA05	1,60	666
88		SQD-AA05	1,16	540
89		SQD-AA05	1,19	482
90		SQD-AA05	1,17	627
91		SMD-AA05	1,71	627
92		QC-SMD-TFA05	1,66	692

[0688]

Таблиця 21-9

93		QC-SMD-TFA05	1,72	589
94		QC-SMD-TFA05	1,59	584
95		QC-SMD-TFA05	1,60	585
96		QC-SMD-TFA05	1,68	606
97		QC-SMD-TFA05	1,71	605
98		QC-SMD-TFA05	1,65	652
99		QC-SMD-TFA05	1,60	629
100		QC-SMD-TFA05	1,64	585
101		QC-SMD-TFA05	1,65	598

[0689]

Таблиця 21-10

102		QC-SMD-TFA05	1,29	722
103		QC-SMD-TFA05	1,30	734
104		QC-SMD-TFA05	1,28	735
105		QC-SMD-TFA05	1,64	606
106		QC-SMD-TFA05	1,25	757
107		SMD-TFA05	1,27	723
108		QC-SMD-TFA05	1,30	757

[0690] У зв'язку з тим, що для сполук, описаних у цій таблиці, існують таутомери, далі наводяться, наприклад, дані  $^1\text{H-NMR}$  для прикладів 22 і 52.

<Приклад 22>

Основний таутомер

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,12 (1H, с), 11,93 (1H, с), 9,35 (1H, с), 8,54 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 7,77 (1H, д,  $J=8,9$  Гц), 7,59 (1H, с), 6,97 (1H, дд,  $J=7,8$ , 7,8 Гц), 6,76 (1H, дд,  $J=7,8$ , 7,8 Гц), 4,81 (1H, д,  $J=14,2$  Гц), 4,32 (1H, д,  $J=14,3$  Гц), 4,20 (2H, т,  $J=5,7$  Гц), 3,74 (4H, т,  $J=4,5$  Гц), 3,29 (1H, ддд,  $J=8,8$ , 8,7, 3,0 Гц), 2,84 (2H, т,  $J=5,6$  Гц), 2,67 (1H, ддд,  $J=8,8$ , 8,8, 8,8 Гц), 2,61-2,59 (4H, м), 2,55-2,53 (1H, м), 2,45 (3H, с), 1,74-1,71 (1H, м), 1,67-1,62 (2H, м), 0,99 (3H, с).

[0691] Другорядний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,93 (1H, с), 12,03 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,77 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,61 (1H, с), 7,06 (1H, дд, J=18,5, 10,0 Гц), 6,73 (1H, т, J=10,0 Гц), 5,00 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,42 (1H, д, J=14,6 Гц), 4,19 (2H, кв., J=6,7 Гц), 3,74 (4H, т, J=4,5 Гц), 3,24-3,22 (1H, м), 2,84 (2H, т, J=5,6 Гц), 2,70-2,66 (1H, м), 2,60 (4H, с), 2,55-2,49 (1H, м), 2,40 (3H, с), 1,67-1,62 (2H, м), 1,44-1,41 (1H, м), 0,79 (3H, с).

<Приклад 52>

Основний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,13 (1H, с), 11,97 (1H, с), 8,87 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,81 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,60 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,53 (1H, с), 6,99 (1H, дд, J=7,8, 7,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=7,8, 7,8 Гц), 4,83 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,31 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,20 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,74 (4H, т, J=4,2 Гц), 3,31 (1H, дд, J=8,8, 8,8, 3,0 Гц), 2,85-2,83 (2H, м), 2,69 (1H, дд, J=8,8, 8,8 Гц), 2,61 (4H, ушир.с), 2,56-2,51 (1H, м), 1,75-1,72 (1H, м), 1,67-1,65 (2H, м), 0,99 (3H, с).

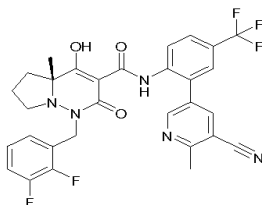
[0692] Другорядний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,91 (1H, с), 12,05 (1H, с), 8,82 (1H, д, J=4,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,77 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,58 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,54 (1H, ушир.с), 7,06 (1H, т, J=7,8 Гц), 6,73 (1H, т, J=7,7 Гц), 5,01 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,43 (1H, д, J=14,5 Гц), 4,19 (2H, дд, J=12,1, 6,2 Гц), 3,74 (4H, т, J=4,2 Гц), 3,27-3,24 (1H, м), 2,84 (2H, с), 2,74-2,72 (1H, м), 2,61 (3H, ушир.с), 2,50-2,46 (1H, м), 1,78-1,63 (3H, м), 1,45-1,42 (1H, м), 0,81 (3H, с).

[0693] <Приклад 109>

(4aR)-N-[2-(5-ціано-6-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0694]



[0695] Для одержання названої сполуки використовували (4aR)-N-[2-(6-хлор-5-ціанопіридин-3-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід (приклад 68) як вихідний матеріал і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 69.

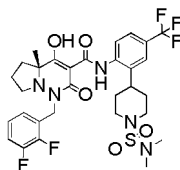
[0696] LCMS: m/z 598[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,63 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0697] <Приклад 110>

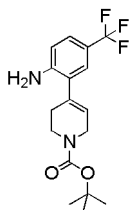
(4aR)-1-[(2,3-(Дифторфеніл)метил)-N-[2-[1-(диметил-сульфамойл)піперидин-4-іл]-4-(трифторметил)феніл]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0698]



[0699] Перша стадія

[0700]



[0701] Для одержання 4-(2-аміно-5-(трифторметил)феніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоної кислоти третбутилового ефіру використовували 2-бром-4-(трифторметил)анілін і (1-



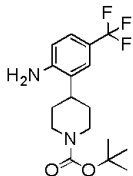
(третбутоксикарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)боронову кислоту як реагент і вихідний матеріал, відповідно, і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 13.

[0702] LCMS:  $m/z$  243 $[M+H-C_4H_9OCO]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,31 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

5 [0703] Друга стадія

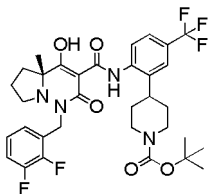
[0704]



10 [0705] Похідне аніліну, отримане на першій стадії (0,73 г, 2,13 ммоль), розчиняли в метанолі (21,2 мл), додавали гідроксид паладію - вугілля (20 мас.%, 0,15 г, 0,21 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-(2-аміно-5-(трифторметил)феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти третбутилового ефіру (0,70 г, 91 %) у вигляді неочищеного продукту.

[0706] Третя стадія

15 [0707]



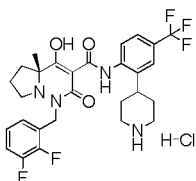
20 [0708] Для одержання 4-[2-[(4aR)-1-[(2,3-дифторфеніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти третбутилового ефіру використовували похідне аніліну, отримане на другій стадії, і сполуку, описану в довідковому прикладі 1-1, як реагент і вихідний матеріал, відповідно, і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

[0709] LCMS:  $m/z$  565 $[M+H-C_4H_9OCO]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,78 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0710] Четверта стадія

25 [0711]



30 [0712] Розчин 4N хлористий водень/діоксан (5 мл) додавали до амідного похідного, отриманого на третій стадії (0,81 г, 1,23 ммоль), при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 4aR)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-піперидин-4-іл-4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксаміду гідрохлориду (776 мг) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини.

[0713] LCMS:  $m/z$  565 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,24 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

35 [0714] П'ята стадія

40 Гідрохлорид, отриманий на четвертій стадії (0,030 г, 0,050 ммоль), розчиняли в N, N-диметилформаміді (0,25 мл), і потім додавали триетиламін (0,021 мл, 0,15 ммоль) і диметилсульфамойлхлорид (0,0054 мл, 0,050 ммоль) при кімнатній температурі, і суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш безпосередньо очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (24 мг, 71 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

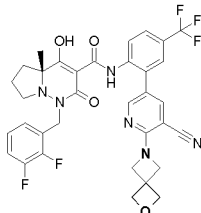
[0715] LCMS:  $m/z$  672 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,66 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0716] <Приклад 111>

- 5 (4aR)-N-[2-[5-Ціано-6-(2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан-6-іл)піридин-3-іл]-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[0717]



[0718]

- 10 (4aR)-N-[2-(6-Хлор-5-ціанопіридин-3-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід (приклад 68) (20 мг, 0,032 ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (0,32 мл) в атмосфері азоту, додавали 2-окса-6-азаспіро[3,3]гептану оксалат (24,5 мг, 0,129 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,068 мл, 0,388 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і при 60°C протягом 2 днів. До реакційної суміші додавали 0,37 М водний розчин
- 15 дигідрофосфату калію і дихлорметан, суміш інтенсивно перемішували, і потім водний шар відокремлювали за допомогою сепаратора фаз, і органічний шар концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (30-95 % ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (19,7 мг, 89 %).

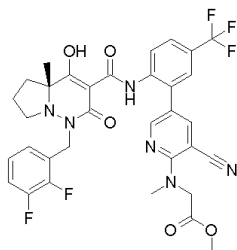
[0719] LCMS:  $m/z$  681 $[M+H]^+$

- 20 Час утримування при ВЕРХ: 0,99 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA50)

[0720] <Приклад 112>

Метил 2-[[5-[2-[(4aR)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоніл]аміно]-5-(трифторметил)феніл]-3-ціанопіридин-2-іл]-метиламіно]ацетат

- 25 [0721]



[0722] Для синтезу названої сполуки використовували N-метилгліцину метиловий ефір як реагент і проводили такі ж операції, як у прикладі 111.

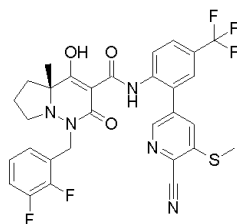
[0723] LCMS:  $m/z$  685 $[M+H]^+$

- 30 Час утримування при ВЕРХ: 1,65 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0724] <Приклад 113>

(4aR)-N-[2-(6-Ціано-5-метилсульфанілпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

- 35 [0725]



[0726] (4aR)-N-[2-(6-Ціано-5-нітропіридин-3-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід (приклад 99) (26,1 мг, 0,042 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (0,3 мл), додавали тіометоксид натрію (2,91 мг, 0,042 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До реакційної суміші додавали 0,37М водний розчин дигідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (30-90 % ацетонітрил (0,1 % мурашина кислота)/вода (0,1 % мурашина кислота) з одержанням названої сполуки (17,7 мг, 49 %).

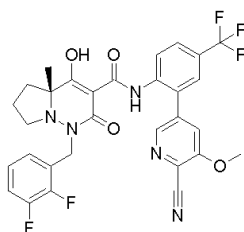
[0727] LCMS: m/z 630[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,04 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA50)

[0728] <Приклад 114>

(4aR)-N-[2-(6-Ціано-5-метоксипіридин-3-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[0729]



[0730] Для синтезу названої сполуки використовували метоксид натрію як реагент і проводили такі ж операції, як у прикладі 113.

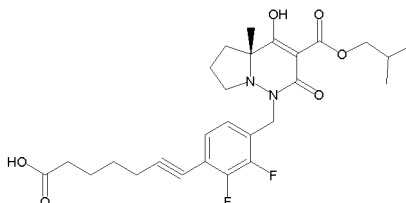
[0731] LCMS: m/z 614[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,62 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0732] <Довідковий приклад 72>

7-[4-[[[(4aR)-4-Гідрокси-4а-метил-3-(2-метилпропокси-карбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]-метил]-2,3-дифторфеніл]гепт-6-иноат

[0733]



[0734] Суспензію (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру (довідковий приклад 5) (250 мг, 0,480 ммоль), гепт-6-инової кислоти (0,182 мл, 1,44 ммоль), йодиду міді(І) (18,3 мг, 0,0960 ммоль), триетиламіну (0,335 мл, 2,40 ммоль) і біс(трифенілфосфін)паладію(ІІ) хлориду (33,7 мг, 0,0480 ммоль) у тетрагідрофурані (0,961 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. У цей же час, точно таку ж реакцію проводили в іншій реакційній посудині з таким же завантаженням реагентів, і продукти обох реакцій поєднували й очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (328 мг, 66 %) у вигляді жовтого масла.

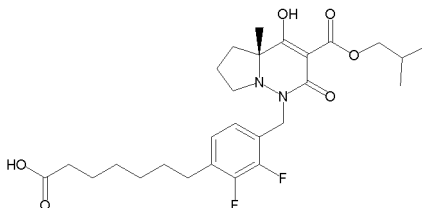
[0735] LCMS: m/z 519[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,00 хвилина (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0736] <Довідковий приклад 73>

7-[4-[[[(4aR)-4-Гідрокси-4а-метил-3-(2-метилпропокси-карбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]-метил]-2,3-дифторфеніл]гептаноат

[0737] [



[0738] Розчин 7-[4-[[[(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-3-(2-метил-пропоксикарбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гепт-6-инової кислоти (довідковий приклад 72) (358 мг, 0,69 ммоль) і гідроксид паладію - вугілля (20 мас. %, близько 50 % вологості, 145 мг) у 2,2,2-трифторетанолі (7 мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали гідроксид паладію - вугілля (20 мас. %, близько 50 % вологості, 145 мг), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту, фільтрат концентрували з одержанням названої сполуки (361 мг, 100 %) у вигляді ясно-коричневого масла.

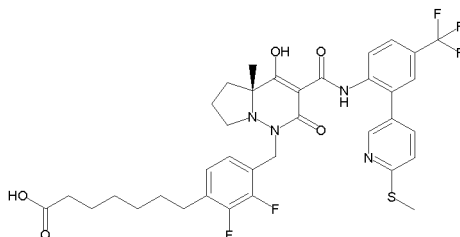
[0739] LCMS:  $m/z$  523[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,05 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

[0740] <Приклад 115>

7-[4-[[[(4aR)-4-Гідрокси-4а-метил-3-[[2-(6-метилсульфаніл-піридин-3-іл)-4-(трифторметил)феніл]карбамоїл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]-гептаноат

[0741]



[0742] Для синтезу названої сполуки використовували 7-[4-[[[(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-3-(2-метилпропоксикарбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гептаноат (довідковий приклад 73) і 2-(6-(метилтіо)піридин-3-іл)-4-(трифторметил)анілін, і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

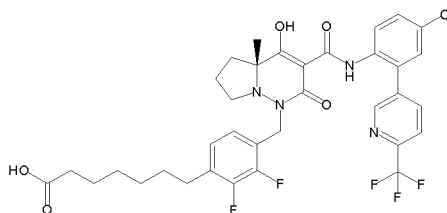
[0743] LCMS:  $m/z$  733[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,25 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0744] <Приклад 116>

7-[4-[[[(4aR)-3-[[4-Хлор-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-феніл]карбамоїл]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гептаноат

[0745]



[0746] Для синтезу названої сполуки використовували 7-[4-[[[(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-3-(2-метилпропоксикарбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гептаноат (довідковий приклад 73) і 4-хлор-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)анілін і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

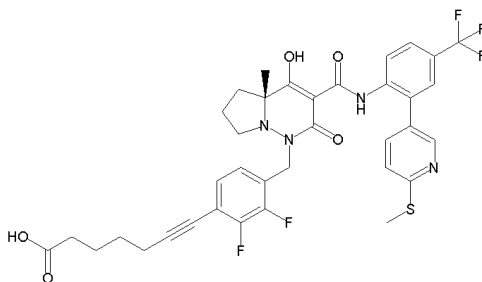
[0747] LCMS:  $m/z$  721[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,22 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0748] <Приклад 117>

7-[4-[[[(4aR)-4-Гідрокси-4а-метил-3-[[2-(6-метилсульфаніл-піридин-3-іл)-4-

(трифторметил)феніл]карбамоїл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]-гепт-6-иноат  
[0749]



5 [0750] Для синтезу названої сполуки використовували 7-[4-(((4аR)-4-гідрокси-4а-метил-3-(2-метилпропоксикарбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гепт-6-инову кислоту (довідковий приклад 72) як вихідний матеріал, використовували 2-(6-(метилтіо)піридин-3-іл)-4-(трифторметил)анілін як реагент і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

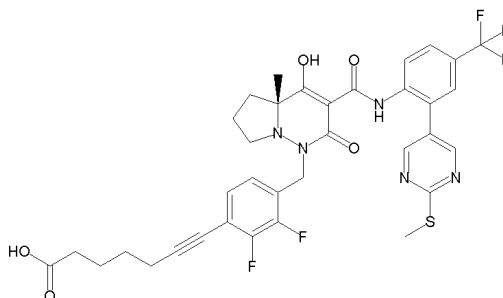
10 [0751] LCMS:  $m/z$  729[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,61 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0752] <Приклад 118>

7-[4-(((4аR)-4-Гідрокси-4а-метил-3-[[2-(2-метилсульфаніл-піримідин-5-іл)-4-(трифторметил)феніл]карбамоїл]-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]-гепт-6-иноат

15 [0753]



20 [0754] Для синтезу названої сполуки використовували 7-[4-(((4аR)-4-гідрокси-4а-метил-3-(2-метилпропоксикарбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гепт-6-инову кислоту (довідковий приклад 72) і 2-(2-(метилтіо)піримідин-5-іл)-4-(трифторметил)анілін і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

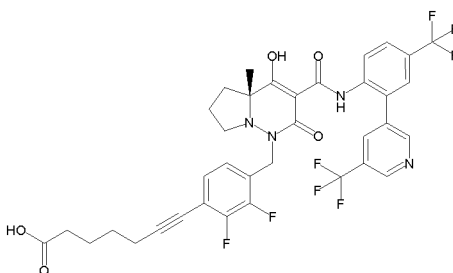
[0755] LCMS:  $m/z$  730[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,58 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0756] <Приклад 119>

25 7-[4-(((4аR)-4-Гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]-гепт-6-иноат

[0757]



30 [0758] Для синтезу названої сполуки використовували 7-[4-(((4аR)-4-гідрокси-4а-метил-3-(2-метилпропокси-карбоніл)-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гепт-6-инову кислоту (довідковий приклад 72) і 4-(трифторметил)-2-(5-

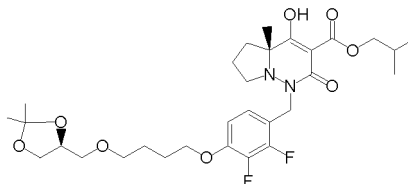
(трифторметил)піридин-3-іл)анілін і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

[0759] LCMS:  $m/z$  751[M+H]<sup>+</sup>

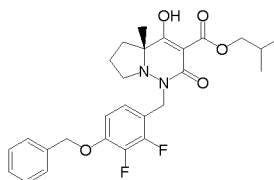
Час утримування при ВЕРХ: 1,60 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0760] <Довідковий приклад 74>

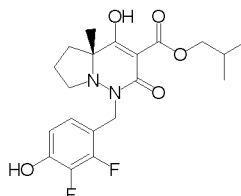
- 5 (4aR)-1-[[4-[4-[[[(4S)-2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-метокси]бутокс]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір  
[0761]



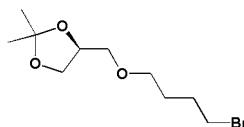
- 10 [0762] Перша стадія  
[0763]



- 15 [0764] Для синтезу (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-фенілметоксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло-[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру використовували 4-(бензилокси)-2,3-дифторбензальдегід і (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид як реагент і вихідний матеріал, відповідно, і проводили такі ж операції, як на першій стадії прикладу 1 і в довідковому прикладі 1-1.  
[0765] Друга стадія  
[0766]



- 20 [0767] Паладій-вуглець (10 мас. %, 120 мг) додавали до розчину (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-фенілметоксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру (1,56 г, 3,12 ммоль) у етилацетаті (100 мл), і суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.  
25 Реакційну суміш фільтрували через целіт, фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол) з одержанням (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (1,02 г, 80 %).  
30 [0768] LCMS:  $m/z$  411[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 1,24 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)  
[0769] Третя стадія  
[0770]



- 35 [0771] Розчин 60 % гідроксиду натрію (2 мл, 30,3 ммоль) додавали до суміші (S)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу (2,00 г, 15,1 ммоль) і 1,4-дибромбутану (5,42 мл, 45,4 ммоль). До цієї суміші додавали тетрабутиламонію гідросульфат (257 мг, 0,757 ммоль) і

інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали воду, шар екстрагували чотири рази сумішшю гексан/діетиловий ефір (1:4), і органічні шари об'єднували і сушили над сульфатом магнію. Потім органічний шар фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням (S)-4-((4-бромбутокс)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (2,54 г, 63 %) у вигляді безбарвного масла.

[0772] Четверта стадія

Карбонат цезію (1,20 мг, 3,65 ммоль) додавали до розчину (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоної кислоти 2-метилпропілового ефіру (500 мг, 1,22 ммоль) і (S)-4-((4-бромбутокс)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (374 мг, 1,40 ммоль) в ацетонітрилі (15,2 мл), і суміш перемішували при 70°C протягом 1 години. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,37M водний розчин дигідрофосфату калію, і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари поєднували, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Потім фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол) з одержанням названої сполуки (414 мг, 57 %).

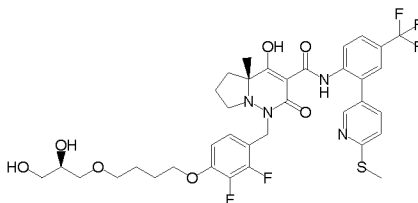
[0773] LCMS: m/z 597[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,52 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0774] <Приклад 120>

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-Дигідроксипропокс]бутокс]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-N-[2-(6-метилсульфаніл-піридин-3-іл)-4-(трифторметил)феніл]-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0775]



[0776] (4aR)-1-[[4-[4-[(4S)-2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокс]бутокс]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоної кислоти 2-метилпропілового ефіру (довідковий приклад 74) (10,6 мг, 0,018 ммоль) і 2-(6-(метилтіо)піридин-3-іл)-4-(трифторметил)-анілін (5,1 мг, 0,018 ммоль) розчиняли в толуолі (0,5 мл), і суміш перемішували при 100°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, отриманий залишок розчиняли в метанолі (0,5 мл), додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (3,4 мг, 0,018 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хвилин. До реакційної суміші додавали воду, і отриманий білий непрозорий розчин очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (30-90 % ацетонітрил (0,1 % трифтороцтова кислота)/вода (0,1 % трифтороцтова кислота)) з одержанням названої сполуки (6,3 мг, 46 %) у вигляді ясно-коричневої аморфної твердої речовини.

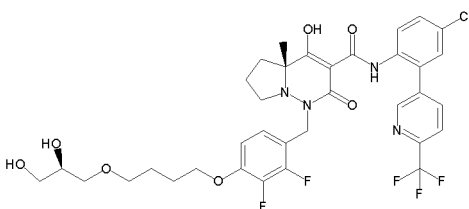
[0777] LCMS: m/z 767[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,51 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0778] <Приклад 121>

(4aR)-N-[4-Хлор-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-дигідроксипропокс]бутокс]-2,3-дифторфеніл]-метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0779]



[0780] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[[4-[4-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокс]бутокс]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-

5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метил-пропіловий ефір (довідковий приклад 74) і 4-хлор-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)анілін, і проводили такі ж операції, як у прикладі 120.

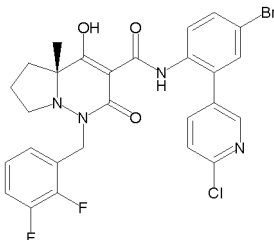
[0781] LCMS:  $m/z$  755[M+H]<sup>+</sup>

5 Час утримування при ВЕРХ: 1,50 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0782] <Приклад 122>

(4aR)-N-[4-Бром-2-(6-хлорпіридин-3-іл)феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбоксамід

[0783]



10

[0784] Диметоксіетан (0,2 мл), етиленгліколь (0,2 мл) і воду (0,1 мл) додавали до (4aR)-N-(4-бром-2-йодфеніл)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбоксаміду (приклад 331) (14,8 мг, 0,02 ммоль), карбонату калію (9,7 мг, 0,07 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (2,3 мг, 0,002 ммоль) і (6-хлорпіридин-3-іл)боронової кислоти (3,1 мг, 0,02 ммоль), і суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Нерозчинні речовини фільтрували, і фільтрат безпосередньо очищували за допомогою ВЕРХ (YMC-Actus ODS-A 20 × 100 мм 0,005 мм, 0,1 % мурашина кислота ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота вода) з одержанням названої сполуки (4,8 мг, 40 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

15

20

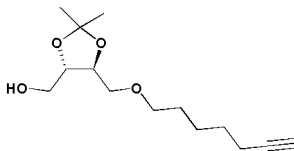
[0785] LCMS:  $m/z$  604[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,89 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0786] <Довідковий приклад 75>

((4S, 5S)-5-((Гепт-6-ин-1-ілокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанол

[0787]



25

[0788] Гідрид натрію (60 мас. %, дисперсія в мінеральному маслі, 36 мг, 0,824 ммоль) додавали до розчину ((4S, 5S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4,5-дііл)диметанолу (133 мг, 0,824 ммоль) у N, N-диметилформаміді (1,1 мл) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, додавали гепт-6-ин-1-ілу метансульфонат (105 мг, 0,550 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали повільно воду й екстрагували етилацетатом. Органічні шари поєднували і концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням ((4S, 5S)-5-((гепт-6-ин-1-ілокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-метанолу (99,6 мг, 71 %).

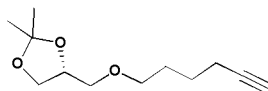
30

35

[0789] <Довідковий приклад 76>

(R)-4-((3-Бромпропокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан

[0790]



40

[0791] (R)-(-)-2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-метанол (615 мг, 4,66 ммоль) 6-бром-1-гексин (500 мг, 3,1 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (10 мл), додавали гідрид натрію (60 мас. %, дисперсія в мінеральному маслі, 186 мг, 4,66 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш додавали до води й екстрагували діетиловим ефіром. Потім органічний шар промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою



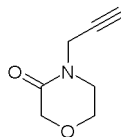
хроматографією на силікагелі з одержанням (R)-4-((гекс-5-ин-1-ілокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (390 мг, 59 %) у вигляді прозорої рідини.

[0792] <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,24 (1H, дт, J=12,0, 6,4 Гц), 4,04 (1H, дд, J=8,0, 6,4 Гц), 3,71 (1H, дд, J=8,3, 6,4 Гц), 3,54-3,44 (3H, м), 3,41 (1H, дд, J=11,0, 5,0 Гц), 2,20 (4H, тд, J=7,0, 3,0 Гц), 1,92 (4H, т, J=3,0 Гц), 1,72-1,64 (2H, м), 1,62-1,53 (2H, м), 1,40 (3H, с), 1,34 (3H, с).

[0793] <Довідковий приклад 77>

4-(Проп-2-ін-1-іл)морфолін-3-он

[0794]



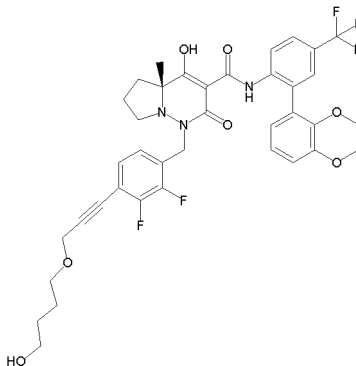
[0795] Гідрид натрію (60 мас. %, дисперсія в мінеральному маслі, 187 мг, 4,68 ммоль) додавали до розчину морфолін-3-ону (430 мг, 4,25 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, і до реакційної суміші додавали 3-бромпроп-1-ін (607 мг, 5,1 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), і потім реакційну суміш промивали послідовно насиченим водним розчином хлориду амонію, водою і сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію, концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням названої сполуки (312 мг, 53 %) у вигляді прозорого масла.

[0796] <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,29 (2H, д, J=2,4 Гц), 4,19 (2H, с), 3,93 (2H, т, J=5,2 Гц), 3,51 (2H, т, J=5,2 Гц), 2,25 (1H, м).

[0797] <Приклад 123>

(4aR)-1-[[2,3-Дифтор-4-[3-(4-гідроксибутоксипроп-1-ін-іл)феніл]метил]-N-[2-(2,3-диметоксифеніл)-4-(трифторметил)-феніл]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід

[0798]



[0799] 4-(Проп-2-ін-1-ілокси)бутан-1-ол (15,5 мг, 0,121 ммоль) і триетиламін (0,020 мл, 0,141 ммоль) додавали до розчину (4aR)-1-[[2,3-(дифтор-4-йодфеніл)метил]-N-[2-(2,3-диметоксифеніл)-4-(трифторметил)феніл]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксаміду (приклад 321) (30 мг, 0,040 ммоль), біс(трифенілфосфін)-паладію(II) хлориду (2,83 мг, 0,0404 ммоль), і йодиду міді(I) (1,54 мг, 0,0081 ммоль) у N, N-диметилформаміді (0,40 мл) в атмосфері азоту при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали мурашину кислоту, і суміш безпосередньо очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (15 мг, 50 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

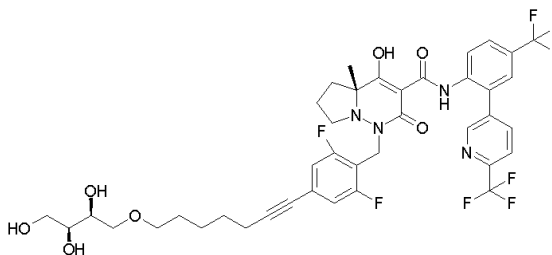
[0800] LCMS: m/z 744[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,63 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0801] <Приклад 124>

(4aR)-1-[[2,6-Дифтор-4-[7-[(2S, 3S)-2,3,4-тригідрокси-бутоксигепт-1-иніл]феніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0802]



[0803] ((4S, 5S)-2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4,5-дііл)диметанол (23,9 мг, 0,093 ммоль) і триетиламін (0,019 мл, 0,140 ммоль) додавали до розчину (4aR)-1-[(2,6-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксаміду (приклад 322) (35 мг, 0,047 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлориду (3,27 мг, 0,0465 ммоль) і йодиди міді(I) (1,77 мг, 0,0093 ммоль) у N, N-диметилформаміді (0,47 мл) в атмосфері азоту при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали трифтороцтову кислоту/воду (1:1, 1,4 мл) і диметилсульфоксид (0,7 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш безпосередньо очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (32 мг, 82 %) у вигляді жовтогарячої аморфної твердої речовини.

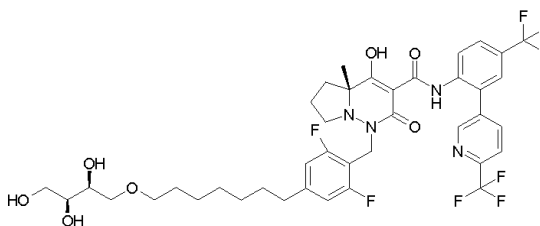
[0804] LCMS: m/z 841[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,90 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA50)

[0805] <Приклад 125>

(4aR)-1-[[2,6-Дифтор-4-[7-[(2S, 3S)-2,3,4-тригідрокси-бутоксигептил]феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[0806]



[0807] Суспензію (4aR)-1-[[2,6-дифтор-4-[7-[(2S, 3S)-2,3,4-тригідроксибутоксигепт-1-иніл]феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксаміду (приклад 124) (20 мг, 0,024 ммоль) і гідроксид паладій - вугілля (20 мас. %, 3,34 мг, 0,00476 ммоль) у етилацетаті перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (11,5 мг, 57 %) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини.

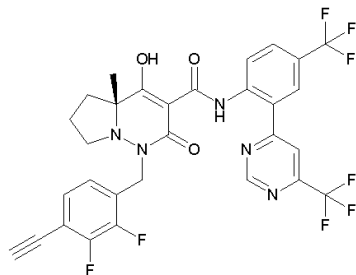
[0808] LCMS: m/z 845[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,60 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0809] <Приклад 126>

(4aR)-1-[(4-Етиніл-2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[0810]



[0811] Для одержання (4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-[2-три(пропан-2-іл)силілетиніл]феніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксаміду у вигляді неочищеного продукту використовували триізопропілсилілацетилен як реагент і проводили такі ж операції, як на першій стадії прикладу 123. Отриманий неочищений продукт розчиняли в тетрагідрофурані (0,15 мл), додавали 1М розчин тетрабутиламонію фториду в тетрагідрофурані (0,12 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл), воду (0,5 мл) і диметилсульфоксид (1 мл), і суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (22 мг, 84 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

[0812] LCMS:  $m/z$  652[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,87 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA50).

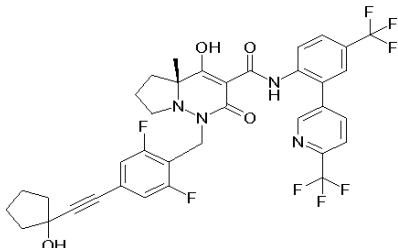
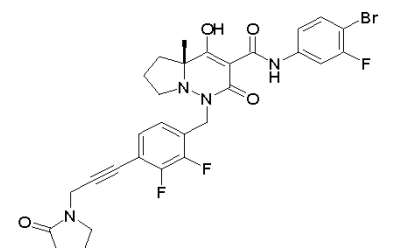
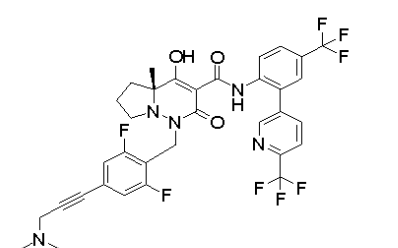
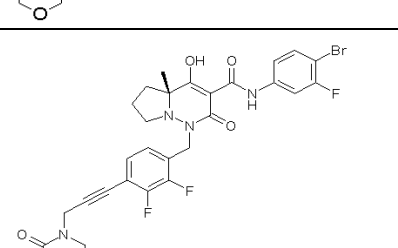
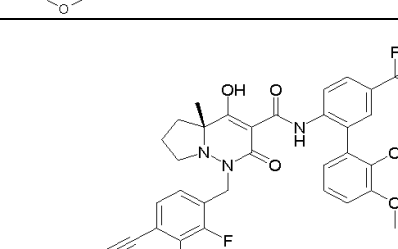
[0813] Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні йодидні похідні прикладів 319-323 і відповідні реагенти з термінальним алкіном і проводили такі ж операції, як у прикладі 123.

[0814]

Таблиця 22-1

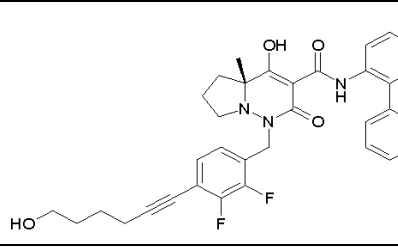
Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
127		SQD-AA05	1,18	730
128		QC-SMD-TFA05	1,60	753
129		QC-SMD-TFA05	1,62	738

Продовження таблиці 22-1

130		QC-SMD-TFA05	1,69	735
131		SQD-AA05	1,14	631
132		QC-SMD-TFA05	1,33	750
133		QC-SMD-TFA05	1,56	648
134		QC-SMD-TFA05	1,60	686

[0815]

Таблиця 22-2

135		QC-SMD-TFA05	1,65	714
-----	---	--------------	------	-----

136		QC-SMD-TFA05	1,57	804
137		QC-SMD-TFA05	1,58	716
138		QC-SMD-TFA05	1,62	700
139		QC-SMD-TFA05	1,57	760
140		QC-SMD-TFA05	1,34	750

[0816] Незважаючи на те, що в названій сполуці існують таутомери, проте, в одних випадках ізомери можна знайти, а в інших випадках ні, залежно від типу розчинника, використовуваного для вимірювання. Наприклад, <sup>1</sup>H-ЯМР спектри сполуки прикладу 129 (диметилсульфоксид-D6) і прикладу сполуки 140 (хлороформ-D) є наступними.

<Приклад 129>

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 16,58 (1H, ушир.с), 12,80 (1H, ушир.с), 12,15 (1H, ушир.с), 9,59 (1H, с), 8,59-8,56 (1H, ушир.м), 8,48-8,38 (1H, м), 8,27 (1H, ушир.с), 7,99 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,28 (1H, кв., J=6,8 Гц), 7,24 (1H, кв., J=7,3 Гц), 5,11 (1H, д, J=14,7 Гц), 4,47-4,38 (1H, м), 3,41-3,30 (2H, м), 2,73 (1H, кв., J=8,6 Гц), 2,54 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,49-2,36 (1H, м), 2,40 (2H, т, J=7,8 Гц), 1,84-1,75 (2H, м), 1,63 (2H, ушир.с), 0,92 (3H, ушир.с).

[0817] <Приклад 140>

Основний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,82 (1H, с), 8,78 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,97 (1H, дд, J=8,1, 1,9 Гц), 7,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,73 (1H, дд, J=8,7, 1,9 Гц), 7,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,15-7,11 (1H, м), 6,98-6,94 (1H, м), 4,84 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,32 (1H, д, J=13,9 Гц), 3,85-3,79 (4H, м), 3,68 (2H, с), 3,27 (1H, тд, J=8,7, 3,2 Гц), 2,83-2,77 (4H, м), 2,73-2,64 (1H, м), 2,58-2,48 (1H, м), 1,80-1,58 (3H, м), 0,99 (3H, с).

[0818] Другорядний таутомер

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,91 (1H, с), 8,72 (1H, д,  $J=2,2$  Гц), 8,19 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 7,96-7,92 (1H, м), 7,80 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 7,75-7,71 (1H, м), 7,58-7,55 (1H, м), 7,17-7,07 (1H, м), 6,99-6,93 (1H, м), 5,07 (1H, д,  $J=14,7$  Гц), 4,47 (1H, д,  $J=14,9$  Гц), 3,79-3,85 (4H, м), 3,67 (2H, с), 3,30-3,20 (1H, м), 2,83-2,77 (4H, м), 2,73-2,64 (1H, м), 2,58-2,48 (1H, м), 1,81-1,58 (3H, м), 0,79 (3H, с).

- 5 [0819] Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні йодидні похідні прикладів 319-323 і відповідні реагенти з термінальним алкіном і проводили такі ж операції, як у прикладі 123 і прикладі 125.

[0820]

Таблиця 23

Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
141		QC-SMD-TFA05	1,61	743
142		QC-SMD-TFA05	1,59	808

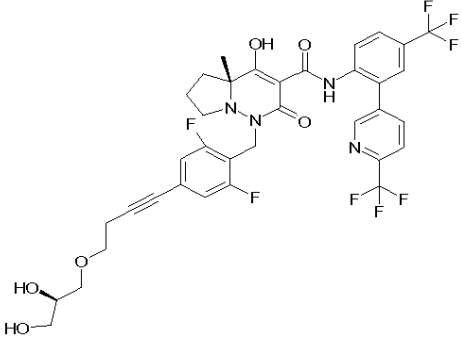
- 10 [0821] Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні йодидні похідні прикладів 319-323 і відповідні реагенти з термінальним алкіном, включаючи реагент довідкового прикладу 76, і проводили такі ж операції, як у прикладі 124.

[0822]

Таблиця 24

Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
143		QC-SMD-TFA05	1,56	797
144		QC-SMD-TFA05	1,58	797

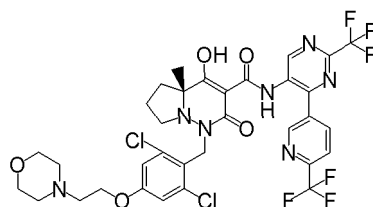
Продовження таблиці 22-2

145		QC-SMD-TFA05	1,51	769
-----	---	--------------	------	-----

[0823] &lt;Приклад 146&gt;

- 5 (4aR)-1-[[2,6-Дихлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід гідрохлорид

[0824]



HCl

- 10 [0825] (4aR)-1-[(2,6-Дихлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід (приклад 328) (22 мг, 0,032 ммоль), 4-(2-хлоретил)морфоліну гідрохлорид (12,1 мг, 0,065 ммоль) і тетра-н-бутиламонію йодид (1,2 мг, 0,0033 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (0,2 мл), додавали карбонат цезію (64 мг, 0,20 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60°C протягом 3 годин. До реакційної суміші
- 15 додавали диметилсульфоксид (0,4 мл) і концентровану хлористоводневу кислоту (0,1 мл) при 0°C, і потім суміш перемішували протягом 5 хвилин і безпосередньо очищували колонковою хроматографією на силікагелі з оберненою фазою C-18 (вода/ацетонітрил) з одержанням названої сполуки (23 мг, 88 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

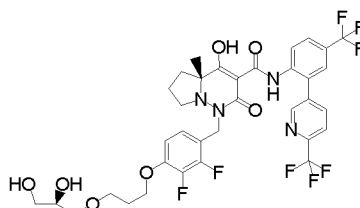
[0826] LCMS: m/z 790[M+H]<sup>+</sup>

- 20 Час утримування при ВЕРХ: 1,26 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0827] &lt;Приклад 147&gt;

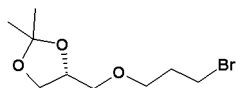
(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-Дигідроксипропоксипропокс]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

- 25 [0828]



[0829] Перша стадія

[0830]



[0831] Воду (10 мл) і гідроксид натрію (1,75 г, 43,8 ммоль) додавали до 1,3-дибромпропану (9,17 г, 45,4 ммоль), (S)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу (1,5 г, 11,4 ммоль) і гідросульфату тетра-н-бутиламонію (0,19 г, 0,57 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали воду (30 мл) і потім екстрагували діетиловим ефіром, органічний шар сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням (S)-4-(((3-бромпропокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (640 мг, 22 %) у вигляді прозорої рідини.

[0832] Друга стадія

(4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід (приклад 324) (1,0 г, 1,56 ммоль) і (S)-4-(((3-бромпропокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (0,47 г, 1,87 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (3 мл), додавали карбонат цезію (0,86 г, 6,23 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 80°C протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали діетиловий ефір (30 мл), відфільтровували нерозчинні домішки, і концентрували при зниженому тиску. Потім до отриманого залишку додавали метанол (10 мл), додавали по краплях концентровану хлористоводневу кислоту (2 мл) при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш продували азотом протягом 1 години для видалення надлишкової кількості хлористого водню, і потім додавали диметилсульфоксид (5 мл), метанол видаляли при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з оберненою фазою C-18 (вода/ацетонітрил) з одержанням названої сполуки (1,2 г, 95 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

[0833] LCMS: m/z 775[M+H]<sup>+</sup>

Час утримання при ВЕРХ: 1,49 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0834] Основний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,21 (1H, с), 11,91 (1H, с), 8,78 (1H, с), 8,44 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,98 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,87 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,55 (1H, с), 6,92 (1H, дд, J=7,8, 7,5 Гц), 6,71 (1H, дд, J=7,8, 7,5 Гц), 4,73 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,30 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,14 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,89-3,87 (1H, м), 3,72-3,69 (3H, м), 3,65-3,64 (1H, м), 3,57-3,54 (2H, м), 3,27-3,24 (1H, м), 2,70-2,62 (1H, м), 2,56-2,55 (1H, м), 2,53-2,50 (1H, м), 2,12-2,08 (3H, м), 1,73-1,70 (1H, м), 1,67-1,61 (2H, м), 1,00 (3H, с).

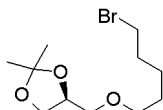
[0835] Другорядний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,97 (1H, с), 11,89 (1H, с), 8,71 (1H, с), 8,19 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,94 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,55 (1H, с), 7,06-7,04 (1H, м), 6,73-6,70 (1H, м), 4,99 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,42 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,14 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,89-3,88 (1H, м), 3,72-3,69 (3H, м), 3,65-3,64 (1H, м), 3,57-3,54 (2H, м), 3,25-3,24 (1H, м), 2,70-2,62 (2H, м), 2,41-2,39 (1H, м), 2,12-2,08 (3H, м), 1,67-1,61 (2H, м), 1,43-1,37 (1H, м), 0,77 (3H, с).

[0836] <Довідковий приклад 78>

(S)-4-(((5-Бромпентил)окси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан

[0837]



[0838] Для одержання (S)-4-((гекс-5-ин-1-ілокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану у вигляді прозорої рідини використовували 1,5-дибромпентан і (S)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанол і проводили такі ж операції, як на першій сталі прикладу 147.

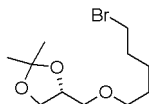
[0839] <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,25 (1H, дт, J=12,0, 6,0 Гц), 4,05 (1H, дд, J=6,4, 8,0 Гц), 3,72 (1H, дд, J=6,4, 8,0 Гц), 3,53-3,37 (6H, м), 1,87 (2H, дт, J=14,2, 7,1 Гц), 1,64-1,54 (2H, м), 1,54-1,44 (2H, м), 1,41 (3H, с), 1,35 (3H, с).

[0840] <Довідковий приклад 79>

(R)-4-(((5-Бромпентил)окси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан

[0841]



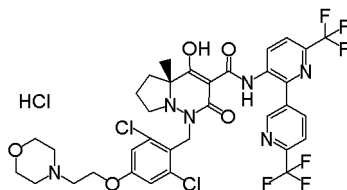


[0842] Для одержання ((R)-4-(((5-бромпентил)окси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану використовували 1,5-дибромпентан і (R)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанол і проводили такі ж операції, як на першій стадії прикладу 147.

5 [0843] <Приклад 148>

(4aR)-1-[[2,6-Дихлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[6-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піридин-3-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксаміду гідрохлорид

[0844]



10

[0845] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,6-дихлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[6-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-піридин-3-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід (приклад 329) і 4-(2-хлоретил)морфоліну гідрохлорид і проводили такі ж операції, як у прикладі 146.

15

[0846] LCMS:  $m/z$  789[M+H]<sup>+</sup>

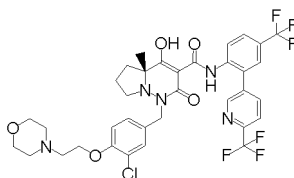
Час утримування при ВЕРХ: 1,29 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0847] <Приклад 149>

(4aR)-1-[[3-Хлор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксамід

20

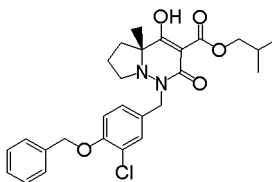
[0848]



[0849] Перша стадія

25

[0850]

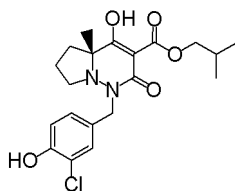


[0851] Для синтезу (4aR)-1-[(3-хлор-4-фенілметоксифеніл)-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру використовували 4-(бензилокси)-3-хлорбензальдегід і (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 4.

30

[0852] Друга стадія

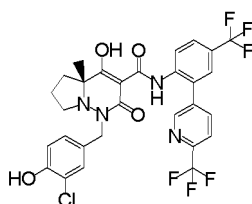
[0853]



- 5 [0854] Для синтезу (4aR)-1-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру використовували (4aR)-1-[(3-хлор-4-фенілметоксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір і проводили такі ж операції, як на другій стадії довідкового прикладу 74.

[0855] Третя стадія

[0856]



- 10 [0857] Для синтезу (4aR)-1-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксаміду використовували (4aR)-1-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір і 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)анілін (довідковий приклад 13), і проводили  
15 такі ж операції, як у прикладі 21.

[0858] Четверта стадія

- Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід і 4-(2-хлор-етил)морфоліну гідрохлорид і  
20 проводили такі ж операції, як у прикладі 146.

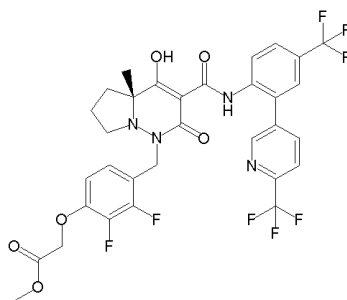
[0859] LCMS:  $m/z$  754[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,32 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0860] <Приклад 150>

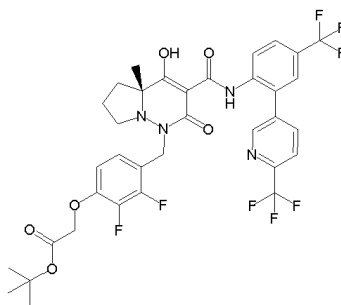
- 25 Метил 2-[4-[[[(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифтор-феноксі]ацетат

[0861]



[0862] Перша стадія

- 30 [0863]



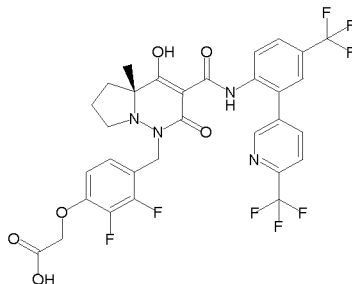
[0864] Для синтезу 2-[4-[[4-(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеноксі]оцтової кислоти третбутилового ефіру використовували (4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-гідроксифеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-3-карбоксамід (приклад 324) і бромцтової кислоти третбутиловий ефір і проводили такі ж операції, як у прикладі 146.

[0865] LCMS:  $m/z$  757[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,23 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0866] Друга стадія

[0867]



[0868] Трифтороцтову кислоту (0,3 мл, 4 ммоль) додавали до розчину 2-[4-[[4-(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифтор-феноксі]оцтової кислоти третбутилового ефіру (14,7 мг, 0,019 ммоль) у дихлорметані (0,075 мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою (0,1 % мурашина кислота, ацетонітрил/вода) з одержанням 2-[4-[[4-(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифтор-феноксі]оцтової кислоти (12,3 мг, 90 %).

[0869] LCMS:  $m/z$  701[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,08 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0870] Третя стадія

(Діазометил)триметилсилан (0,0125 мл, 0,025 ммоль) додавали до розчину 2-[4-[[4-(4aR)-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеноксі]оцтової кислоти (9 мг, 0,013 ммоль) у бензолі (0,13 мл)-метанолі (0,08 мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали мурашину кислоту (0,005 мл), концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою (0,1 % мурашина кислота, ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (8,3 мг, 90 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

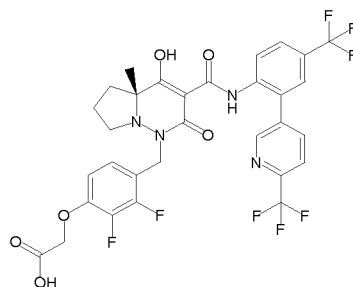
[0871] LCMS:  $m/z$  715[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,60 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0872] <Приклад 151>

(4aR)-1-[[2,3-Дифтор-4-(піридин-4-ілметокси)феніл]метил]-N-[2-(2,3-диметоксифеніл)-4-(трифторметил)феніл]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[0873]



[0874] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-N-[2-(2,3-диметоксифеніл)-4-(трифторметил)феніл]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід (приклад 325) і 4-(бром-метил)піридину гідробромат і проводили такі ж операції, як у прикладі 146.

[0875] LCMS:  $m/z$  725[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,37 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0876] Для синтезу сполук прикладів, описаних у наступній таблиці, використовували фенольні похідні прикладів 326, 327 і 330 і алкілбромідні реагенти, включаючи реагенти в довідкових прикладах 78 і 79, і проводили такі ж операції, як на другій стадії прикладу 147.

[0877]

Таблиця 25

Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
152		QC-SMD-TFA05	1,53	790
153		QC-SMD-TFA05	1,56	803
154		QC-SMD-TFA05	1,60	817
155		QC-SMD-TFA05	1,60	817
156		QC-SMD-TFA05	1,49	819

[0878] Незважаючи на те, що в названої сполуки існують таутомери, проте, в одних випадках ізомери можна знайти, а в інших випадках ні, залежно від типу розчинника, використовуваного

для вимірювання. Наприклад,  $^1\text{H}$ -ЯМР спектри сполуки прикладу 152 (хлороформ-D) і прикладу сполуки 156 (диметилсульфоксид-D6) і є наступними:

<Приклад 152>

Основний таутомер

5  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,43 (1H, c), 12,92 (1H, c), 9,61 (1H, c), 8,47 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,95 (1H, c), 7,90 (1H, c), 7,79 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,04 (1H, дд,  $J=8,1$ , 8,1 Гц), 6,70 (1H, дд,  $J=8,1$ , 8,1 Гц), 4,98 (1H, д,  $J=14,3$  Гц), 4,41 (1H, д,  $J=14,3$  Гц), 4,07 (2H, т,  $J=6,2$  Гц), 3,87 (1H, ушир.с), 3,73-3,71 (1H, м), 3,66-3,64 (1H, м), 3,56 (2H, м), 3,53-3,52 (2H, м), 3,33-3,31 (1H, м), 2,74 (1H, ддд,  $J=8,5$ , 8,5, 8,5 Гц), 2,55-2,53 (2H, м), 2,11 (1H, ушир.с), 1,92-1,88 (2H, м), 1,82-1,77 (2H, м), 1,74-1,73 (1H, м), 1,68-1,62 (2H, м), 1,01 (2H, c).

[0879] Другорядний таутомер

15  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18,16 (1H, c), 12,97 (1H, c), 9,59 (1H, c), 8,33 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,92 (2H, д,  $J=10,9$  Гц), 7,79 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,04 (1H, т,  $J=8,1$  Гц), 6,70 (1H, т,  $J=7,5$  Гц), 5,01 (1H, д,  $J=17,3$  Гц), 4,45 (1H, д,  $J=14,6$  Гц), 4,07 (2H, т,  $J=6,2$  Гц), 3,87 (1H, c), 3,72 (1H, д,  $J=10,7$  Гц), 3,65 (1H, д,  $J=11,9$  Гц), 3,54 (4H, дт,  $J=19,0$ , 6,0 Гц), 3,26 (1H, c), 2,74 (1H, дд,  $J=16,6$ , 8,5 Гц), 2,63-2,61 (2H, м), 2,11 (1H, c), 1,92-1,88 (2H, м), 1,74-1,73 (2H, м), 1,67-1,65 (2H, м), 1,50-1,47 (1H, м), 0,85 (3H, c).

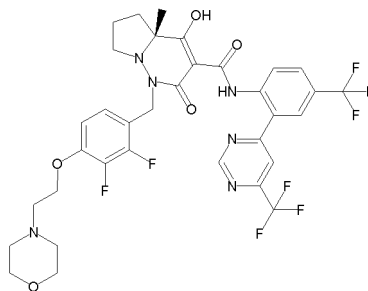
[0880] <Приклад 156>

20  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 15,77 (1H, ушир.с), 12,17 (1H, ушир.с), 9,71 (1H, c), 9,14 (1H, c), 8,54 (1H, д,  $J=6,6$  Гц), 8,16 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,13 (1H, ушир.с), 7,00 (1H, т,  $J=6,8$  Гц), 4,99-4,17 (3H, м), 4,08 (2H, т,  $J=6,1$  Гц), 3,59-3,54 (1H, м), 3,41-3,24 (6H, м), 2,70 (1H, кв.,  $J=8,1$  Гц), 2,41 (1H, ушир.с), 1,79-1,48 (8H, м), 1,47-1,31 (4H, м), 0,92 (3H, ушир.с).

[0881] <Приклад 157>

25 (4aR)-1-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід

[0882]



30 [0883] Трифенілфосфін (17,2 мг, 0,066 ммоль), N-(2-гідроксі-етил)морфолін (7,5 мг, 0,057 ммоль) і діетил азодикарбоксилат (0,03 мл, 0,065 ммоль) додавали до розчину (4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-гідроксифеніл]метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксаміду (приклад 327) (10,6 мг, 0,016 ммоль) у тетрагідрофурані (0,2 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Потім реакційну суміш концентрували, залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою на силікагелі з одержанням названої сполуки (8,0 мг, 0,011 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. Методом  $^1\text{H}$ -ЯМР і  $^{13}\text{C}$ -ЯМР було підтверджено, що ця тверда речовина включала два таутомери.

[0884] LCMS:  $m/z$  757 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,30 хвилини (SMD-TFA05)

40 [0885] Основний таутомер

45  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,44 (1H, c), 12,92 (1H, c), 9,61 (1H, д,  $J=1,0$  Гц), 8,47 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,95 (1H, д,  $J=1,0$  Гц), 7,90 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 7,79 (1H, дд,  $J=8,7$ , 2,0 Гц), 7,05 (1H, ддд,  $J=9,0$ , 6,8, 2,2 Гц), 6,71 (1H, ддд,  $J=9,0$ , 7,5, 1,2 Гц), 4,99 (1H, д,  $J=14,2$  Гц), 4,40 (1H, д,  $J=14,2$  Гц), 4,19 (2H, т,  $J=5,7$  Гц), 3,74 (4H, т,  $J=4,6$  Гц), 3,32 (1H, ддд,  $J=8,9$ , 8,9, 3,5 Гц), 2,84 (2H, т,  $J=5,7$  Гц), 2,74 (1H, ддд,  $J=8,9$ , 8,9, 8,9 Гц), 2,61-2,59 (4H, м), 2,56-2,54 (1H, м), 1,76-1,73 (1H, м), 1,68-1,63 (2H, м), 1,00 (3H, c).

50  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 187,4 (кв.С), 169,8 (кв.С), 165,7 (кв.С), 162,5 (кв.С), 159,3 (CH), 156,6 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=36,3$  Гц), 150,3 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=248,7$ , 10,5 Гц), 147,8 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=5,5$  Гц), 141,3 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=247,9$ , 14,6 Гц), 138,7 (кв.С), 128,3 (CH,  $J_{\text{CF}}=3,3$  Гц), 128,0 (кв.С), 127,1 (CH,  $J_{\text{CF}}=3,8$  Гц), 127,0 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=33,5$  Гц), 125,1 (CH), 124,8 (CH), 123,6 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=272,0$  Гц), 120,5 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=275,4$  Гц), 118,4 (кв.С,  $J_{\text{CF}}=12,7$  Гц), 116,0 (CH,  $J_{\text{CF}}=2,5$  Гц), 109,5 (CH,  $J_{\text{CF}}=2,5$  Гц), 93,6 (кв.С), 68,0 ( $\text{CH}_2$ ),

66,9 (CH<sub>2</sub> × 2), 64,2 (кв.С), 57,5 (CH<sub>2</sub>), 54,1 (CH<sub>2</sub> × 2), 51,9 (CH<sub>2</sub>), 43,2 (CH<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>), 22,4 (CH<sub>3</sub>), 19,1 (CH<sub>2</sub>).

[0887] Другорядний таутомер

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,17 (1H, с), 12,97 (1H, с), 9,59 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,93 (1H, с), 7,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,79 (1H, дд, J=8,7, 2,0 Гц), 7,05 (1H, ддд, J=9,0, 6,8, 2,2 Гц), 6,71 (1H, ддд, J=9,0, 7,5, 1,2 Гц), 5,02 (1H, д, J=14,5 Гц), 4,45 (1H, д, J=14,5 Гц), 4,19 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,74 (4H, т, J=4,6 Гц), 3,25 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 3,2 Гц), 2,84 (2H, т, J=5,7 Гц), 2,74 (1H, ддд, J=8,9, 8,9, 8,9 Гц), 2,61-2,59 (4H, м), 2,56-2,54 (1H, м), 1,76-1,73 (1H, м), 1,68-1,63 (1H, м), 1,49-1,47 (1H, м), 0,84 (3H, с).

<sup>10</sup> [0888] <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 191,8 (кв.С), 170,2 (кв.С), 168,1 (кв.С), 165,5 (кв.С), 159,3 (CH), 156,6 (кв.С, J<sub>CF</sub>=36,3 Гц), 150,3 (кв.С, J<sub>CF</sub>=248,7, 10,5 Гц), 147,8 (кв.С, J<sub>CF</sub>=5,5 Гц), 141,3 (кв.С, J<sub>CF</sub>=247,9, 14,6 Гц), 138,7 (кв.С), 128,2 (CH, J<sub>CF</sub>=3,3 Гц), 128,2 (кв.С), 127,1 (CH, J<sub>CF</sub>=3,8 Гц), 127,0 (кв.С, J<sub>CF</sub>=33,5 Гц), 125,1 (CH), 125,4 (CH), 123,6 (кв.С, J<sub>CF</sub>=272,0 Гц), 120,5 (кв.С, J<sub>CF</sub>=275,4 Гц), 118,4 (кв.С, J<sub>CF</sub>=12,7 Гц), 116,0 (CH, J<sub>CF</sub>=2,5 Гц), 109,5 (CH, J<sub>CF</sub>=2,5 Гц), 84,3 (кв.С), 68,0 (CH<sub>2</sub>), 66,9 (CH<sub>2</sub> × 2), 64,2 (кв.С), 57,5 (CH<sub>2</sub>), 54,1 (CH<sub>2</sub> × 2), 50,7 (CH<sub>2</sub>), 44,0 (CH<sub>2</sub>), 31,1 (CH<sub>2</sub>), 21,8 (CH<sub>3</sub>), 18,6 (CH<sub>2</sub>).

[0889] Для синтезу сполук прикладів, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні фенольні похідні прикладів 324, 325 і 327 і відповідні спиртові реагенти і проводили такі ж операції, як у прикладі 156.

[0890]

Таблиця 26

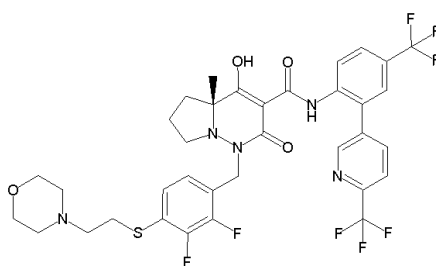
Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
158		QC-SMD-TFA05	1,68	718
159		QC-SMD-TFA05	1,69	718
160		SMD-TFA50	1,17	727
161		QC-SMD-TFA05	1,32	756

162		QC-SMD-TFA05	1,61	730
-----	--	--------------	------	-----

[0891] &lt;Приклад 163&gt;

5 (4aR)-1-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетилсульфаніл)-феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксаміду гідрохлорид

[0892]



HCl

10 [0893] Карбонат цезію (67 мг, 0,206 ммоль) додавали до розчину (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксаміду (приклад 320) (30 мг, 0,04 ммоль), ацетату паладію (1,79 мг, 0,0080 ммоль), трифенілфосфіну (8,37 мг, 0,032 ммоль) і триізопропілсилантіолу (9,87 мг, 0,052 ммоль) у толуолі (0,399 мл), і суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин і 45 хвилин. Потім додавали додаткові кількості ацетату паладію (1,79

15 мг, 0,0080 ммоль), триізопропілсилантіолу (9,87 мг, 0,052 ммоль) і 1,4-діоксану (0,4 мл), і суміш перемішували при 110°C протягом 2 годин.

20 [0894] Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, до цієї реакційної суміші додавали 4-(2-хлоретил)морфоліну гідрохлорид (37,1 мг, 0,199 ммоль) і потім нагрівали при 100°C протягом декількох годин і охолоджували до кімнатної температури. Цю реакційну суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18. До отриманої сполуки додавали 4N розчин хлористого водню в 1,4-діоксані, і розчин концентрували і сушили з одержанням названої сполуки (17 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини.

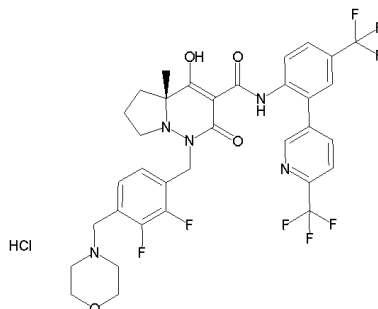
[0895] LCMS: m/z 772[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,35 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

25 [0896] &lt;Приклад 164&gt;

(4aR)-1-[[2,3-Дифтор-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксаміду гідрохлорид

[0897]



HCl





препаративною ТШХ (гексан:етилацетат = 2:1) з одержанням названої сполуки (29,3 мг, 81 %) у вигляді ясно-коричневого масла.

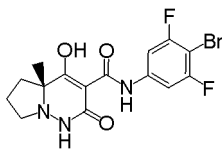
[0908] LCMS:  $m/z$  685 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,68 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

5 [0909] <Довідковий приклад 80>

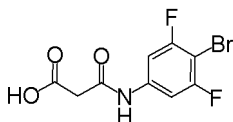
(4aR)-N-(4-Бром-3,5-дифторфеніл)-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-1,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0910]



10 [0911] Перша стадія

[0912]



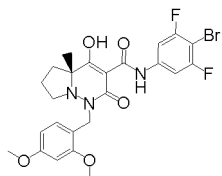
[0913] Розчин 4-бром-3,5-дифтораніліну (2,00 г, 9,62 ммоль) і кислоти Мельдрума (2,77 г, 19,2 ммоль) у толуолі (18 мл) перемішували при 90°C протягом 3 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C, осад збирали фільтрацією. Отриману тверду речовину очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою (0,1 % мурашина кислота вода/ацетонітрил) з одержанням 3-((4-бром-3,5-дифторфеніл)аміно)-3-оксопропаноату (2,00 г, 71 %) у вигляді білого порошку.

[0914] LCMS:  $m/z$  294 $[M+H]^+$

20 Час утримування при ВЕРХ: 0,66 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0915] Друга стадія

[0916]



[0917] Для синтезу (4aR)-N-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1-[(2,4-(диметоксифеніл)метил)-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксаміду використовували 2,4-диметоксибензальдегід, (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид і 3-((4-бром-3,5-дифторфеніл)аміно)-3-оксопропаноат і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 1-1.

[0918] LCMS:  $m/z$  554 $[M+H]^+$

30 Час утримування при ВЕРХ: 1,64 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[0919] Третя стадія

(4aR)-N-(4-Бром-3,5-дифторфеніл)-1-[(2,4-(диметоксифеніл)-метил)-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід (910 мг, 1,65 ммоль) і триізопропілсилан (0,68 мл, 3,29 ммоль) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (6 мл), і потім суміш охолоджували до 0°C, додавали по краплях трифторметансульфонову кислоту (0,15 мл, 1,65 ммоль). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, реакційну суміш додавали до крижаної води (50 мл), нейтралізовували карбонатом калію (5,5 г, 39,8 ммоль) і екстрагували три рази етилацетатом (100 мл). Потім органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію. Потім органічний шар фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C-18 (0,1 % мурашина кислота вода/ацетонітрил) з одержанням названої сполуки (590 мг, 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

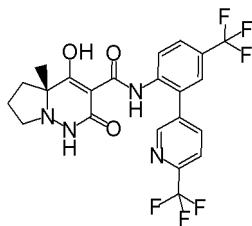
[0920] LCMS:  $m/z$  402 $[M+H]^+$

45 Час утримування при ВЕРХ: 0,70 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

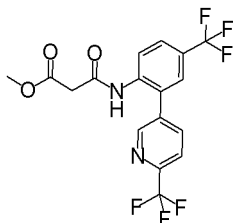
[0921] <Довідковий приклад 81>

(4aR)-4-Гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-

іл]феніл]-1,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід  
[0922]

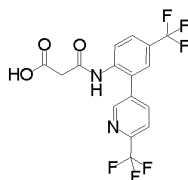


5 [0923] Перша стадія  
[0924]



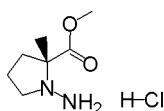
10 [0925] 4-(Трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-анілін (довідковий приклад 42) (2,0 г) розчиняли в тетрагідрофурані (30 мл), додавали трикалійфосфат (4,16 г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 хвилин. Додавали метил 3-хлор-3-оксoproпаноат (1,40 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Для розділення додавали етилацетат (100 мл) і воду (100 мл), і органічний шар промивали 12 % сольовим розчином і концентрували при зниженому тиску з одержанням малонової кислоти 3-О-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл] 1-О-метилу у вигляді неочищеного продукту.

15 [0926] LCMS: m/z 407[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 0,81 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)  
[0927] Друга стадія  
[0928]



20 [0929] Метанол (20 мл) і 10N водний розчин гідроксиду натрію (1,96 мл) додавали до 3-О-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл] 1-О-метилу, отриманого на першій стадії, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Додавали 6N хлористоводневу кислоту для доведення величини рН до 3, для поділу додавали етилацетат і воду, і органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і розчинник відганяли при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали гексан (90 мл) і етилацетат (10 мл), суміш перемішували і потім фільтрували, і отриману тверду речовину сушили з одержанням 3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)феніл)аміно)-пропаноату (2,34 г, вихід за дві стадії — 91 %).

30 [0930] LCMS: m/z 393[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 0,29 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA50)  
[0931] Третя стадія  
[0932]



35 [0933] (R)-2-Метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид (8,4 г, 46,8 ммоль) суспендували в дихлорметані (50 мл), додавали моногідрат п-толуолсульфонової

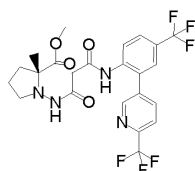
кислоти (9,34 г, 49,1 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали толуол для азеотропного видалення, потім залишок суспендували в дихлорметані (50 мл), додавали нітрит натрію (3,55 г, 69,0 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-1-нітрозопіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт розчиняли в оцтовій кислоті (200 мл) і метанолі (30 мл), додавали порціями порошок цинку (29,4 г, 45,01 ммоль) у потоці азоту при 0°C, і суміш перемішували протягом 1 години. До реакційної суміші додавали метанол (100 мл), суміш фільтрували через шар целіту, і потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Після того, як цю операцію повторювали два рази, отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол). Потім до отриманої фракції додавали 4N розчин хлористого водню в 1,4-діоксані і концентрували при зниженому тиску з одержанням (R)-1-аміно-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлориду (6,4 г, 70 %).

[0934] LCMS: m/z 158,9[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,33 хвилини на мас-хроматограмі (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[0935] Четверта стадія

[0936]



[0937] Для синтезу (R)-2-метил-1-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)феніл)аміно)пропанамід)-піролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру використовували (R)-2-Метил-1-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)-піридин-3-іл)феніл)аміно)пропанамід)піролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір і (R)-1-аміно-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид як реагент і вихідний матеріал, відповідно, і проводили такі ж операції, як на другій стадії довідкового прикладу 1-1.

[0938] LCMS: m/z 531[M-H]<sup>-</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,88 хвилини (SQD-FA05)

[0939] П'ята стадія

Для синтезу названої сполуки використовували (R)-2-метил-1-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)-піридин-3-іл)феніл)аміно)пропанамід)піролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір і проводили такі ж операції, як на третій стадії довідкового прикладу 1-1.

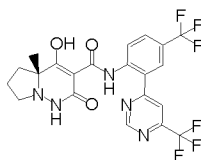
[0940] LCMS: m/z 501[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,03 хвилини (SQD-FA05)

[0941] <Довідковий приклад 82>

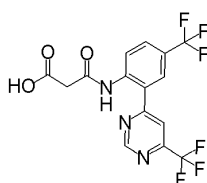
(4aR)-4-Гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-1,5,6,7,-тетрагідропіроло-[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0942]



[0943] Перша стадія

[0944]



[0945] Для 3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)аміно)пропаноату використовували 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)анілін (довідковий приклад 50) і кислоту Мельдрума і проводили такі ж операції, як на другій стадії довідкового прикладу 80.

5 [0946] Друга стадія

Для синтезу названої сполуки використовували (R)-1-аміно-2-метилпіролідин-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид і 3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)аміно)пропаноат і проводили такі ж операції, як на четвертій і п'ятій стадіях довідкового прикладу 81.

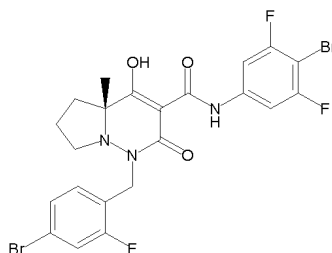
10 [0947] LCMS:  $m/z$  502[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,02 хвилини (SQD-FA05)

[0948] <Приклад 166>

(4aR)-N-(4-Бром-3,5-дифторфеніл)-1-[(4-бром-2-фторфеніл)-метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

15 [0949]



[0950] 1,7N толуольний розчин (0,0644 мл, 0,109 ммоль) 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензолу (14,7 мг, 0,055 ммоль) і калію 2,2-диметилпропан-1-олату додавали до розчину (4aR)-N-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-1,5,6,7-тетрагідро-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксаміду (довідковий приклад 80) (20,0 мг, 0,050 ммоль) у N, N-диметилформаміді (0,249 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш безпосередньо очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (0,1 % мурашина кислота ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (6,0 мг, 20 %) у вигляді сірувато-білої аморфної твердої речовини.

25 [0951] LCMS:  $m/z$  588[M-H]<sup>-</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,32 хвилини (SQD-FA05)

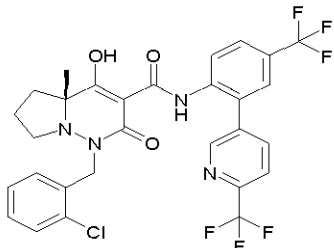
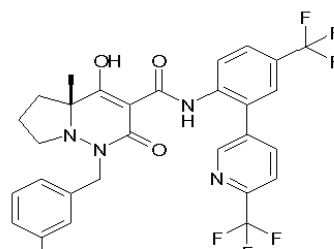
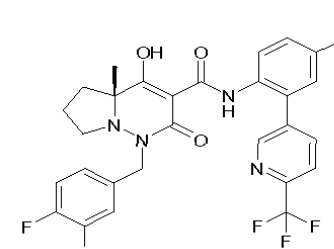
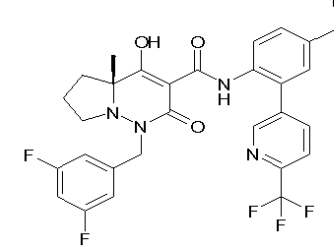
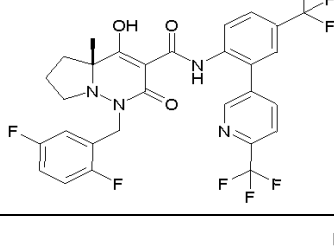
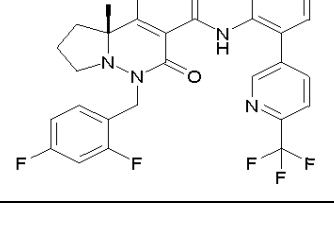
[0952] Для синтезу сполук прикладів, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні похідні піридазинону довідкових прикладів 80-82 і відповідні бензилгалогенідні реагенти і проводили такі ж операції, як у прикладі 166.

30 [0953]

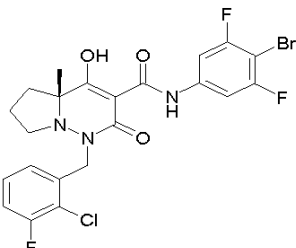
Таблиця 27-1

Прикла д №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
167		QC-SMD-TFA05	1,65	657

Продовження таблиці 27-1

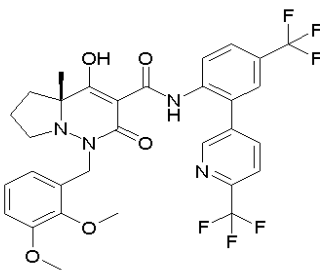
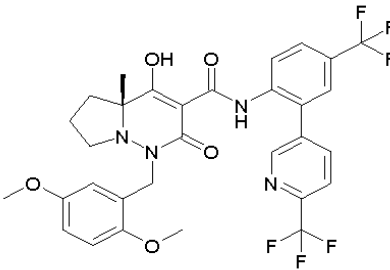
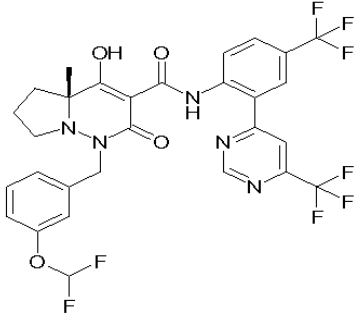
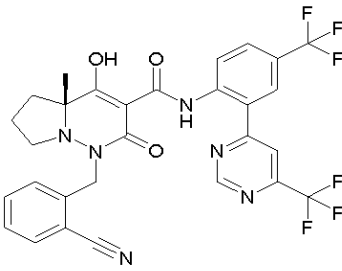
168		SQD-AA05	1,20	625
169		SQD-AA05	1,19	625
170		QC-SMD-TFA05	1,67	627
171		QC-SMD-TFA05	1,68	627
172		SQD-AA05	1,16	627
173		QC-SMD-TFA05	1,67	627

Продовження таблиці 27-1

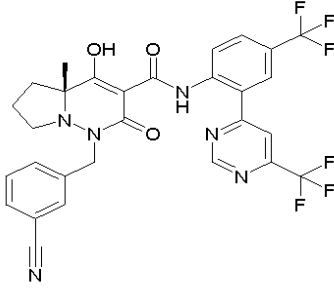
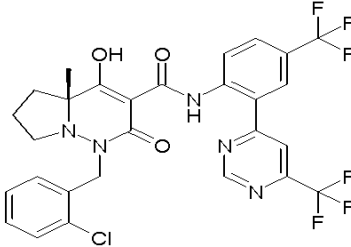
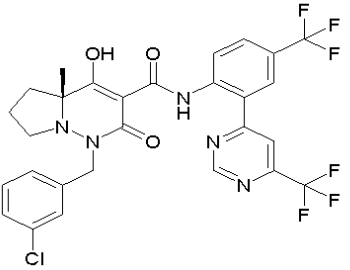
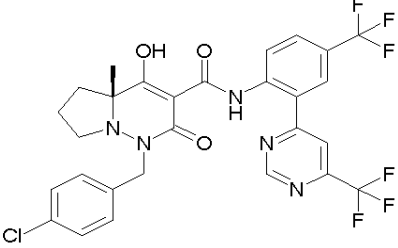
174		QC-SMD-TFA05	1,74	544
-----	---	--------------	------	-----

[0954]

Таблиця 27-2

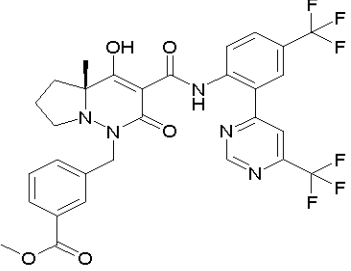
175		QC-SMD-TFA05	1,66	651
176		SQD-AA05	1,18	651
177		QC-SMD-TFA05	1,68	658
178		QC-SMD-TFA05	1,65	617

Продовження таблиці 27-2

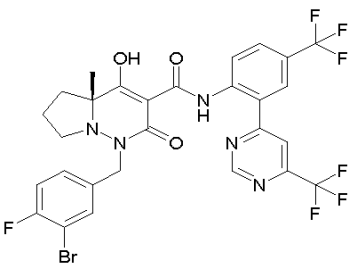
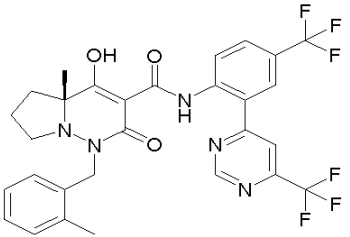
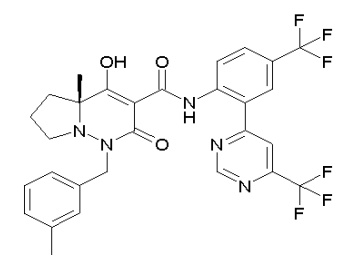
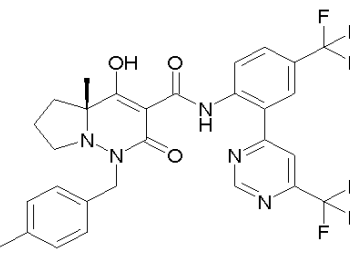
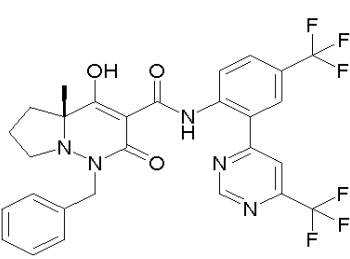
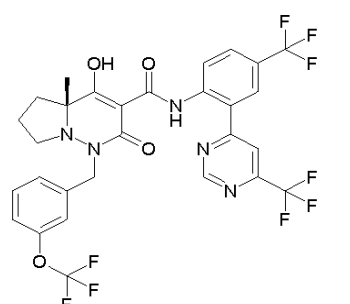
179		QC-SMD-TFA05	1,64	617
180		QC-SMD-TFA05	1,76	626
181		QC-SMD-TFA05	1,76	626
182		QC-SMD-TFA05	1,76	626

[0955]

Таблиця 27-3

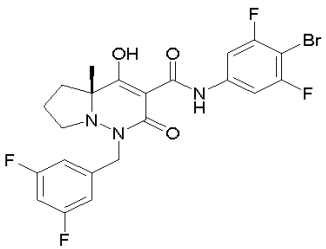
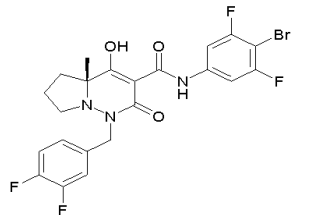
183		QC-SMD-TFA05	1,68	650
-----	---	--------------	------	-----

Продовження таблиці 22-3

184		QC-SMD-TFA05	1,76	688
185		QC-SMD-TFA05	1,76	606
186		QC-SMD-TFA05	1,76	606
187		QC-SMD-TFA05	1,77	606
188		QC-SMD-TFA05	1,72	592
189		QC-SMD-TFA05	1,76	676

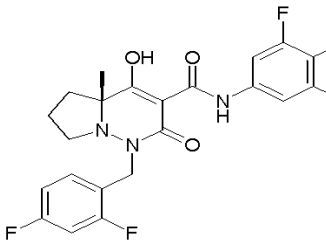
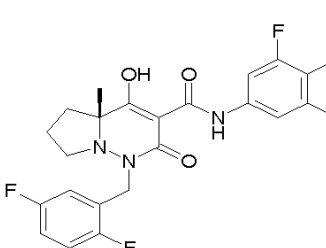
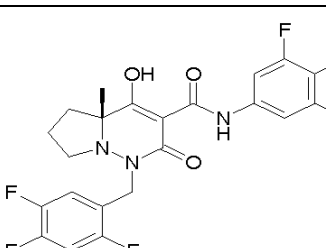
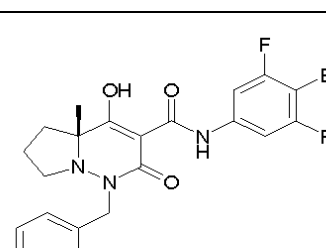


Продовження таблиці 27-3

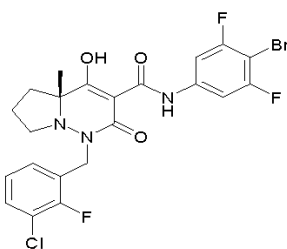
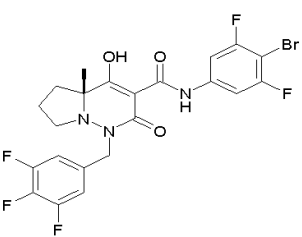
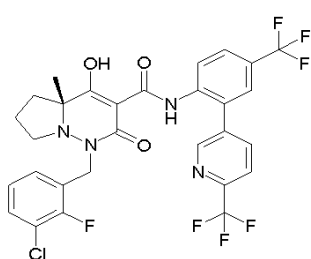
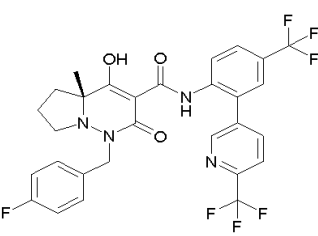
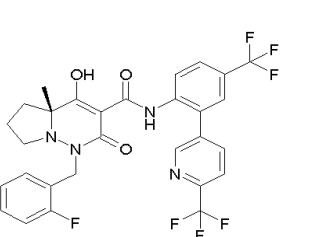
190		SQD-AA05	1,15	528
191		SQD-AA05	1,16	528

[0956]

Таблиця 27-4

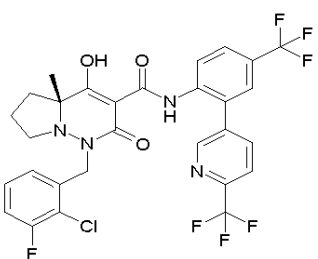
192		QC-SMD-TFA05	1,70	528
193		SQD-AA05	1,15	528
194		SQD-AA05	1,15	546
195		QC-SMD-TFA05	1,76	524

Продовження таблиці 27-4

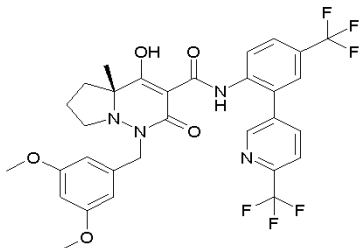
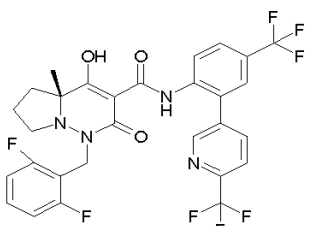
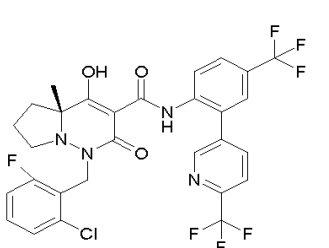
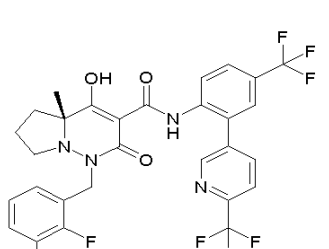
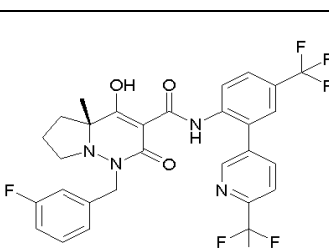
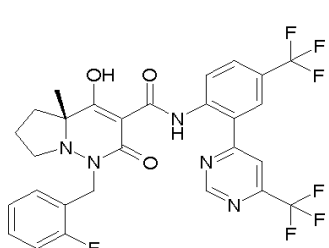
196		QC-SMD-TFA05	1,75	544
197		QC-SMD-TFA05	1,73	546
198		SQD-AA05	1,18	643
199		QC-SMD-TFA05	1,67	609
200		QC-SMD-TFA05	1,67	609

[0957]

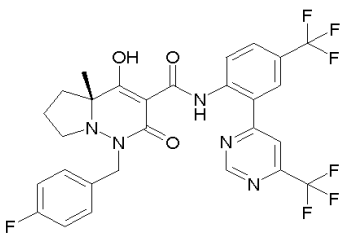
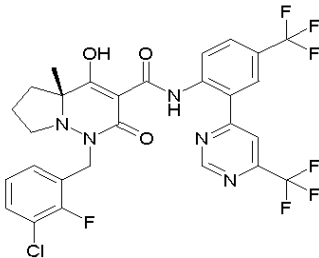
Таблиця 27-5

201		SQD-AA05	1,18	643
-----	---	----------	------	-----

Продовження таблиці 27-5

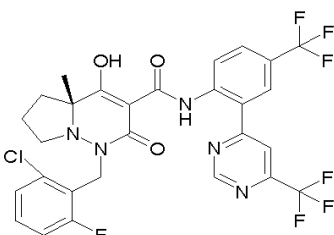
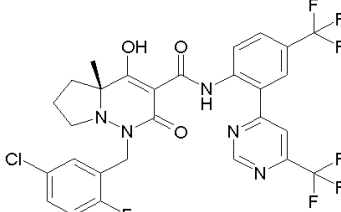
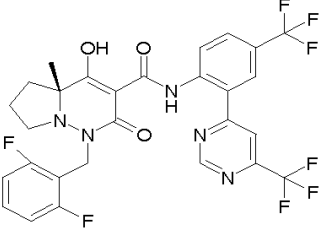
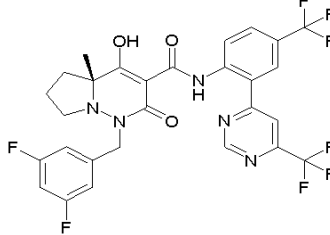
202		SQD-AA05	1,17	651
203		QC-SMD-TFA05	1,66	627
204		QC-SMD-TFA05	1,71	643
205		SQD-AA05	1,21	623
206		QC-SMD-TFA05	1,67	609
207		QC-SMD-TFA05	1,68	610

Продовження таблиці 27-5

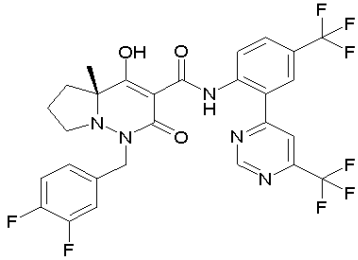
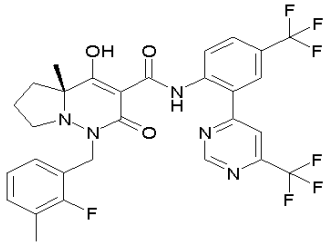
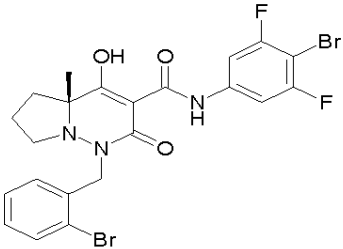
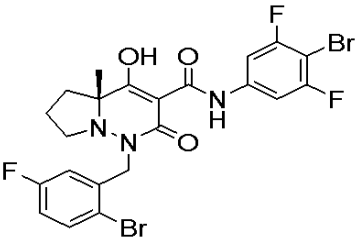
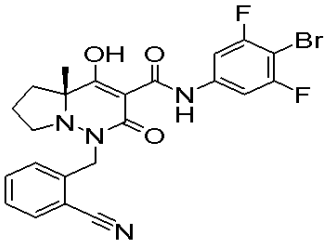
208		QC-SMD-TFA05	1,68	610
209		QC-SMD-TFA05	1,72	644

[0958]

Таблиця 27-6

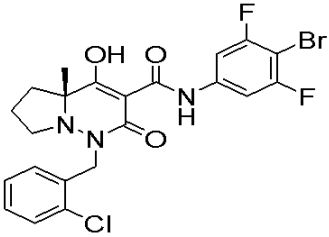
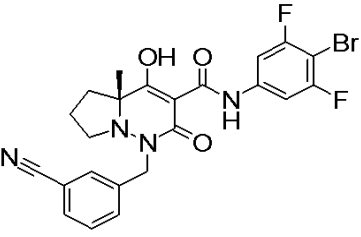
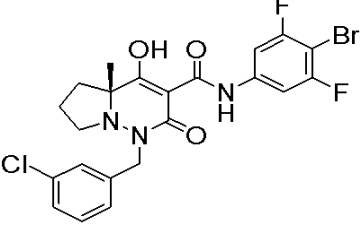
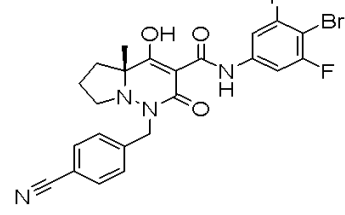
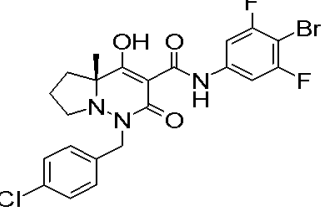
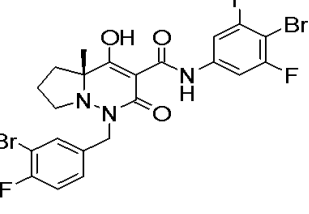
210		QC-SMD-TFA05	1,72	644
211		QC-SMD-TFA05	1,71	644
212		QC-SMD-TFA05	1,70	628
213		QC-SMD-TFA05	1,71	628

Продовження таблиці 27-6

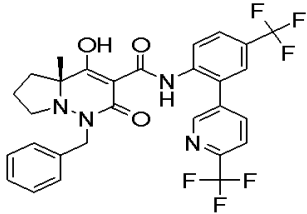
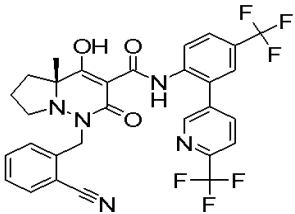
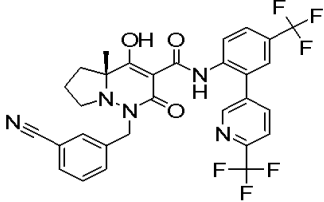
214		QC-SMD-TFA05	1,71	628
215		QC-SMD-TFA05	1,76	624
216		QC-SMD-TFA05	1,78	571
217		QC-SMD-TFA05	1,77	589
218		QC-SMD-TFA05	1,62	517

[0959]

Таблица 27-7

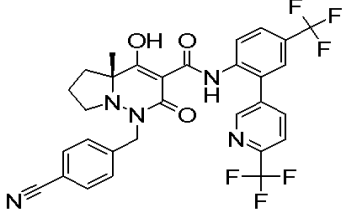
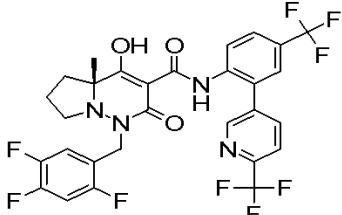
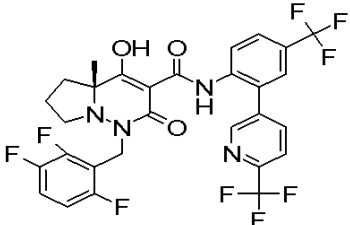
219		QC-SMD-TFA05	1,76	526
220		QC-SMD-TFA05	1,62	517
221		QC-SMD-TFA05	1,76	526
222		QC-SMD-TFA05	1,62	517
223		QC-SMD-TFA05	1,76	526
224		SQD-AA05	1,18	589

Продовження таблиці 27-7

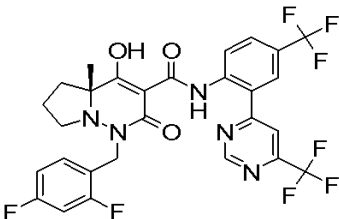
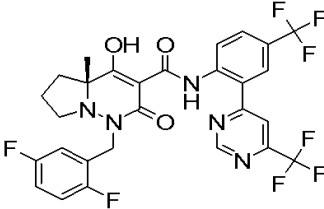
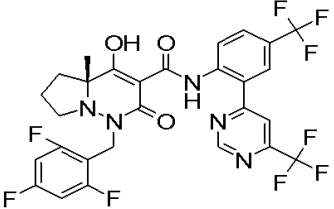
225		QC-SMD-TFA05	1,68	590
226		QC-SMD-TFA05	1,61	615
227		SQD-AA05	1,11	615

[0960]

Таблиця 27-8

228		SQD-AA05	1,11	615
229		QC-SMD-TFA05	1,67	644
230		QC-SMD-TFA05	1,66	644

Продовження таблиці 27-8

231		QC-SMD-TFA05	1,71	627
232		QC-SMD-TFA05	1,70	627
233		QC-SMD-TFA05	1,70	645

[0961] У зв'язку з тим, що для сполук, описаних у цій таблиці, існують таутомери, далі наводяться, наприклад, дані  $^1\text{H-NMR}$  для прикладу 196.

[0962] Основний таутомер

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,40 (1H, c), 12,00 (1H, c), 7,40-7,28 (4H, м), 7,11-7,04 (1H, м), 5,14 (1H, д,  $J=14,1$  Гц), 4,47 (1H, д,  $J=14,1$  Гц), 3,37-3,32 (1H, м), 2,82-2,76 (1H, м), 2,61-2,54 (1H, м), 1,76-1,61 (3H, м), 1,01 (3H, c).

[0963] Другорядний таутомер

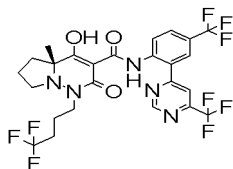
10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,40 (1H, c), 12,18 (1H, c), 7,40-7,28 (4H, м), 7,11-7,04 (1H, м), 5,11 (1H, д,  $J=14,4$  Гц), 4,53 (1H, д,  $J=14,4$  Гц), 3,32-3,26 (1H, м), 2,84-2,77 (1H, м), 2,65-2,61 (1H, м), 1,81-1,70 (3H, м), 0,88 (3H, c).

[0964] <Приклад 234>

(4aR)-4-Гідрокси-4a-метил-2-оксо-1-(4,4,4-трифторбутил)-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

15

[0965]



[0966] Для одержання названої сполуки використовували метил (4aR)-1-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилат (довідковий приклад 12) і 1,1,1-трифтор-4-йодбутан і проводили послідовно такі ж операції, як на третій стадії довідкового прикладу 80, прикладу 166 і прикладу 21.

20

[0967] LCMS:  $m/z$  612 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,63 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

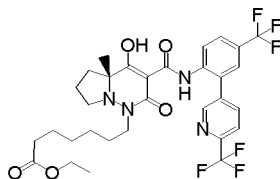
[0968] <Приклад 235>

Етил 7-[(4aR)-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-1-іл]гептаноат

25

[0969]





[0970] Для одержання названої сполуки використовували метил (4aR)-1-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилат (довідковий приклад 12) і етил 7-бромгептаноат і проводили такі ж операції, як у прикладі 234.

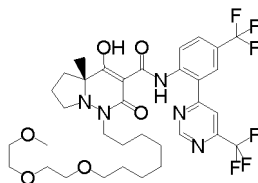
[0971] LCMS:  $m/z$  657[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,70 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[0972] <Приклад 236>

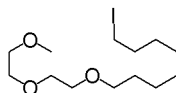
(4aR)-4-Гідрокси-1-[8-[2-(2-метоксіетоксі)етоксі]октил]-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[0973]



[0974] Перша стадія

[0975]



[0976] Йодид натрію додавали до розчину 1-бром-8-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)октану (1,00 г, 3,21 ммоль) в ацетоні, і суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відокремлювали фільтруванням, і потім фільтрат промивали тіосульфатом натрію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію. Потім фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 1-йод-8-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)октану (1,05 г, 91 %) у вигляді жовтого масла.

[0977] Друга стадія

Для одержання названої сполуки використовували метил (4aR)-1-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилат (довідковий приклад 12) і сполуку йоду, отриману на першій стадії, і проводили такі ж операції, як у прикладі 234.

[0978] LCMS:  $m/z$  732[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,76 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

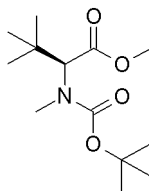
[0979] <Приклад 237>

(3S)-3-Третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3H-піримідин-5-карбоксамід

Перша стадія

Метил (2S)-3,3-диметил-2-[метил-[(2-метилпропан-2-іл)-оксикарбоніл]аміно]бутаноат

[0980]



[0981] (S)-2-((Третбутоксикарбоніл)аміно)-3,3-диметил-бутанову кислоту (11,3 г, 48,9 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (114 мл), додавали оксид срібла (34,0 г, 147 ммоль) і

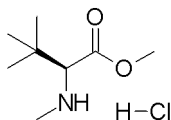
йодметан (18,3 мл, 294 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 45°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і фільтрували, додавали воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (12,7 г, 100 %).

[0982]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,75 (1H, c), 3,71 (3H, c), 2,94 (3H, c), 1,48 (9H, c), 1,08 (9H, c).

[0983] Друга стадія

Метил (S)-3,3-диметил-2-(метиламіно)бутаноату гідрохлорид

[0984]



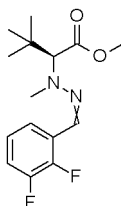
[0985] Хлористоводневу кислоту (діоксановий розчин, 122 мл, 489 ммоль) додавали до метил ((2S)-3,3-диметил-2-[метил-[(2-метилпропан-2-іл)оксикарбоніл]аміно]бутаноату (12,69 г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (9,58 г, 100 %).

[0986]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 9,00 (1H, ушир.с), 3,89-3,86 (1H, м), 3,79 (3H, c), 2,54 (3H, c), 1,02 (9H, c).

[0987] Третя стадія

Метил (2S)-2-[[[(2,3-дифторфеніл)метиліденаміно]метил-аміно]-3,3-диметилбутаноат

[0988]



[0989] Метил (S)-3,3-диметил-2-(метиламіно)бутаноату гідрохлорид (70,0 мг, 0,358 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (3,58 ммоль, 205 мкл) і воді (716 мкл), додавали нітрит натрію (33,4 мг, 0,393 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1 години. До реакційної суміші додавали цинк (19,7 г, 302 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 4 годин. Потім реакційну суміш фільтрували, додавали метанол (3,58 мл) і 2,3-дифторбензальдегід (39,1 мкл, 0,358 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом, і органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (44,2 мг, 41 %).

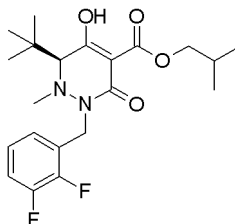
[0990] LCMS:  $m/z$  299 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,13 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

[0991] Четверта стадія

(3S)-3-третбутил-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3H-піримідин-5-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір

[0992]



[0993] Метил ((2S)-2-[[[(2,3-дифторфеніл)метиліденаміно]-метиламіно]-3,3-диметилбутаноат (44,2 мг, 0,148 ммоль)) розчиняли в хлористоводневій кислоті (метанольному розчині, 442 мкл),

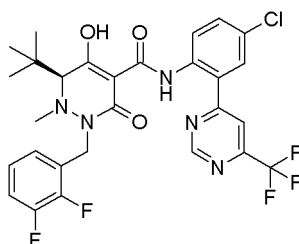
додавали боран-піридин (29,9 мкл, 0,296 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом, органічний шар промивали 1N водним розчином гідрофосфату калію і сольовим розчином, і водний шар відокремлювали за допомогою фазового сепаратора і концентрували при зниженому тиску з одержанням метил (2S)-2-[[2,3-дифторфеніл)метиламіно]метиламіно]-3,3-диметилбутаноату у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт розчиняли в етилацетаті (750 мкл), і потім додавали 3-ізобутоксі-3-оксопропаноат (0,026 г, 0,163 ммоль), піридин (35,8 мкл, 0,444 ммоль) і 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксид (етилацетатний розчин, 174 мкл, 0,296 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 1N водним розчином гідрофосфату калію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням метил (2S)-2-[[2,3-дифторфеніл)метил-[3-(2-метилпропоксі)-3-оксопропаноїл)аміно]-метиламіно]-3,3-диметил-бутаноату у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт розчиняли в N, N-диметилформаміді (750 мкл), додавали карбонат цезію (121 мг, 0,370 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 80°C протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту при 0°C і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (48,1 мг, 79 %).

LCMS: m/z 411,5[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,03 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

П'ята стадія

(3S)-3-Третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3H-піримідин-5-карбоксамід [0994]



[0995] (3S)-3-третбутил-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3H-піридазин-5-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (6,3 мг, 0,015 ммоль) розчиняли в толуолі (200 мкл), додавали 4-хлор-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)анілін (довідковий приклад 53) (4,2 мг, 0,015 ммоль), і суміш нагрівали протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (8,0 мг, 85 %).

[0996] LCMS: m/z 610,3[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,72 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

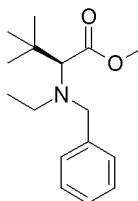
[0997] <Довідковий приклад 83>

Метил (S)-2-(етиламіно)-3,3-диметилбутаноату гідрохлорид

Перша стадія

Метил (2S)-2-[бензил(етил)аміно]-3,3-диметилбутаноат

[0998]



[0999] Метил (2S)-2-аміно-3,3-диметилбутаноату гідрохлорид (5,27 г, 29,0 ммоль) суспендували в дихлоретані (250 мл), і потім додавали бензальдегід (2,93 мл, 29,0 ммоль) і триацетоксигідроборат натрію (12,3 г, 58,0 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при

кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і фільтрували, додавали воду й екстрагували етилацетатом. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію при 0°C, і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (2S)-2-(бензиламіно)-3,3-диметилбутаноату метилові ефіри (6,82 г) у вигляді неочищеного продукту. Частину отриманого неочищеного продукту (2,00 г, 8,50 ммоль) розчиняли в дихлорметані (42,5 мл), додавали ацетальдегід (2,39 мл, 42,5 ммоль) і триацетоксигідроборат натрію (3,60 г, 17,0 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 24 годин. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію при 0°C, і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (1,65 г, 88 %).

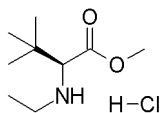
[1000] LCMS:  $m/z$  264,3[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,14 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1001] Друга стадія

Метил (S)-3,3-диметил-2-(метиламіно)бутаноату гідрохлорид

[1002]



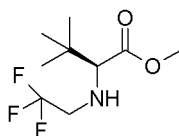
[1003] Метил (2S)-2-[бензил(етил)аміно]-3,3-диметилбутаноат (1,64 г, 6,23 ммоль) розчиняли в етилацетаті (6,23 мл), додавали гідроксид паладій-вугілля (20 мас. %, 328 мг), і суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували, додавали хлористоводневу кислоту (діоксановий розчин, 4,67 мл, 18,7 ммоль) і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (922 мг, 71 %).

[1004] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,98 (1H, ушир.с), 8,76 (1H, ушир.с), 3,88 (1H, д, J=10,0 Гц), 3,78 (3H, с), 2,94 (2H, кв., J=6,0 Гц), 1,22 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,04 (9H, с).

[1005] <Довідковий приклад 84>

Метил (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторетиламіно)бутаноат

[1006]



[1007] Метил (2S)-2-аміно-3,3-диметилбутаноату гідрохлорид (1,00 г, 5,50 ммоль) суспендували в тетрагідрофурані (250 мл), і потім додавали трифторметансульфонової кислоти 2,2,2-трифторетил (1,59 мл, 11,0 ммоль) і діізопропілетиламін (4,79 мл, 27,5 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60°C протягом 27 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували, додавали концентровану хлористоводневу кислоту, концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки у вигляді розчину в суміші ацетонітрил/вода.

[1008] LCMS:  $m/z$  228,3[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,19 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

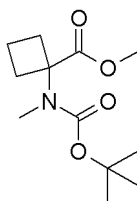
[1009] <Довідковий приклад 85>

Метил 1-(метиламіно)циклобутанкарбоксилату гідрохлорид

Перша стадія

Метил 1-((третбутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклобутан-карбоксилат

[1010]



[1011] 1-((третбутоксикарбоніл)аміно)циклобутанкарбонову кислоту (1,00 г, 4,65 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (9,29 мл), і потім додавали гідрид натрію (55 %, 0,61 г, 13,9 ммоль) і метилйодид (1,45 мл, 23,3 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали 1N водний розчин хлористоводневої кислоти при 0°C, і суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, 10 мас. % водним розчином тіосульфату натрію і сольовим розчином, водний шар відокремлювали за допомогою фазового сепаратора, концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (1,13 г, 100 %).

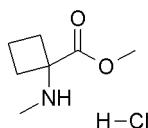
[1012] LCMS: m/z 266,3[M+Na]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,92 хвилини (умови проведення аналізу SQD-AA05)

Друга стадія

Метил 1-(метиламіно)циклобутанкарбоксилату гідрохлорид

[1013]



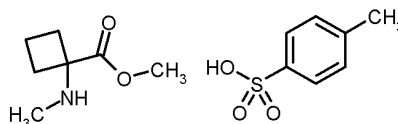
[1014] Названу сполуку синтезували з метил 1-((третбутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклобутанкарбоксилату таким же методом, як на другій стадії прикладу 237.

[1015] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,97 (2H, ушир.с), 3,86 (3H, с), 2,60-2,57 (2H, м), 2,50-2,46 (5H, м), 2,06-2,03 (2H, м).

[1016] <Довідковий приклад 86>

Метил 1-(метиламіно)циклобутанкарбоксилат 4-толуол-сульфонату

[1017]



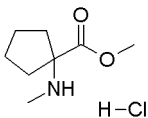
[1018] Метил 1-(метиламіно)циклобутанкарбоксилату гідрохлорид (1,39 г, 7,75 ммоль) розчиняли в етилацетаті (15 мл) і потім додавали 4-толуолсульфонат моногідрат (1,47 г, 7,75 ммоль), суміш концентрували при зниженому тиску, додавали етилацетат (15 мл) і фільтрували з одержанням названої сполуки (1,96 г, 80 %).

[1019] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,10 (2H, ушир.с), 7,48 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 3,82 (3H, с), 2,56-2,31 (7H, м), 2,29 (3H, с), 2,05-1,99 (2H, м).

[1020] <Довідковий приклад 87>

Метил 1-(метиламіно)циклопентанкарбоксилату гідрохлорид

[1021]



[1022] Названу сполуку синтезували з 1-((третбутоксикарбоніл)аміно)циклопентанкарбонової кислоти таким же методом, як на першій і другій стадіях довідкового прикладу 85.

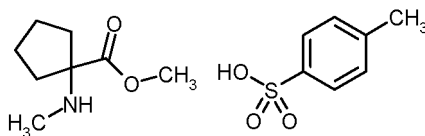
[1023] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,71 (2H, ушир.с), 3,79 (3H, с), 3,34 (3H, с), 2,20-2,13 (2H, м),

2,05-1,98 (2H, м), 1,89-1,86 (2H, м), 1,74-1,71 (2H, м).

[1024] <Довідковий приклад 88>

Метил 1-(метиламіно)циклопентанкарбоксилату 4-толуол-сульфонат

[1025]



5

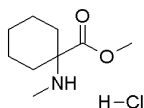
[1026] Метил 1-(метиламіно)циклопентанкарбоксилату гідрохлорид (1,50 г, 7,75 ммоль) розчиняли в етилацетаті (15 мл) і потім додавали 4-толуолсульфонату моногідрат (1,47 г, 7,75 ммоль), суміш концентрували при зниженому тиску, додавали етилацетат (15 мл) і фільтрували з одержанням названої сполуки (2,00 г, 78 %).

10 [1027] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,18 (2H, ушир.с), 7,48 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 3,79 (3H, с), 2,57 (3H, ушир.с), 2,29 (3H, с), 2,24-2,10 (2H, м), 1,99-1,86 (2H, м), 1,86-1,65 (2H, м).

[1028] <Довідковий приклад 89>

Метил 1-(метиламіно)циклогексанкарбоксилату гідрохлорид

[1029]



15

[1030] Названу сполуку синтезували з 1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексанкарбонової кислоти таким же методом, як на першій і другій стадіях довідкового прикладу 85.

20 [1031] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,43 (2H, ушир.с), 3,84 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,15-2,12 (2H, м), 1,77-1,73 (4H, м), 1,58-1,55 (1H, м), 1,47-1,44 (2H, м), 1,35-1,29 (1H, м).

LCMS: m/z 172,5 [M+H]<sup>+</sup>

[1032] LCMS: m/z 172,5[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,52 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

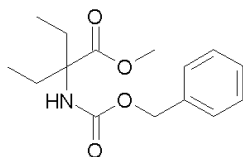
[1033] <Довідковий приклад 90>

25 Метил 2-етил-2-(метиламіно)бутаноату гідрохлорид

Перша стадія

2-(((Бензилокси)карбоніл)аміно)-2-етилбутаноату метиловий ефір

[1034]



30 [1035] 2-Етил-2-(метоксикарбоніл)бутаноат (307,0 мг, 1,76 ммоль) розчиняли в толуолі (11,7 мл) і потім додавали триетиламін (295 мкл, 2,12 ммоль) і дифенілфосфорилазид (458 мкл, 2,12 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години і при 95°C протягом 0,5 години. Додавали бензиловий спирт (1,1 мл, 10,6 ммоль), і суміш перемішували при 95°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли діетиловим ефіром і промивали 1N хлористоводневою кислотою, насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан) з одержанням названої сполуки (488,1 мг, 99 %).

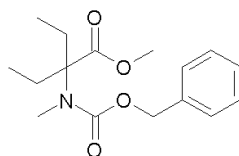
40 [1036] LCMS: m/z 280[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,11 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1037] Друга стадія

Метил 2-(((бензилокси)карбоніл)(метил)аміно)-2-етилбутаноат

[1038]



[1039] Розчин метил 2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-етилбутаноату (481,3 мг, 1,72 ммоль) у N, N-диметилформаміді (3,4 мл) додавали до гідриду натрію (83 мг, 3,45 ммоль) при 0°C, додавали метилйодид (269 мкл, 4,31 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і промивали 1N хлористоводневою кислотою, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водним розчином тіосульфату натрію і сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан) з одержанням названої сполуки (438,5 мг, 87 %).

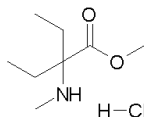
[1040] LCMS: m/z 294[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,14 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1041] Третя стадія

Метил 2-етил-2-(метиламіно)бутаноату гідрохлорид

[1042]



[1043] Паладій-вугілля (10 мас. %, 15,8 мг) додавали до розчину метил 2-(((бензилокси)карбоніл)(метил)аміно)-2-етил-бутаноату (434,5 мг, 1,48 ммоль) у метанолі (7,4 мл), і суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали розчин хлористоводневої кислота-метанол (0,5 М, 14,8 мл) і фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (281,9 мг, 97 %).

[1044] <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,92 (3H, c), 3,34 (1H, m), 2,69 (3H, c), 2,04 (4H, m), 0,99 (6H, t).

[1045] LCMS: m/z 160[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,49 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

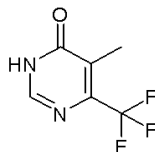
[1046] <Довідковий приклад 91>

4-Хлор-5-метил-6-(трифторметил)піримідин

Перша стадія

5-Метил-6-(трифторметил)піримідин-4(3H)-он

[1047]



[1048] Етил 4,4,4-трифтор-2-метил-3-оксобутаноат (200 мг, 1,01 ммоль) і формаїдину гідрохлорид (122 мг, 1,51 ммоль) розчиняли в етанолі (2,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали етоксид натрію (172 мг, 2,52 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту і воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок промивали діетиловим ефіром з одержанням названої сполуки (158 мг, 88 %).

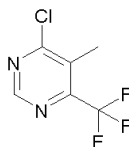
[1049] LCMS: m/z 179[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,46 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1050] Друга стадія

4-Хлор-5-метил-6-(трифторметил)піримідин

[1051]



[1052] Фосфорилхлорид (1,06 мл, 11,4 ммоль) додавали до 5-метил-6-(трифторметил)піримідин-4(3H)-ону (135 мг, 0,758 ммоль), і суміш перемішували при 100°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки у вигляді неочищеного продукту.

[1053] LCMS:  $m/z$  197 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,95 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

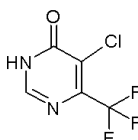
[1054] <Довідковий приклад 92>

4,5-Дихлор-6-(трифторметил)піримідин

Перша стадія

5-Хлор-6-(трифторметил)піримідин-4(3H)-он

[1055]



[1056] 6-(Трифторметил)піримідин-4(3H)-он (1,0 г, 6,1 ммоль) і N-хлорсукцинімід (1,1 г, 7,9 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (5,0 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 9 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (вода/ацетонітрил, 0,1 % мурашина кислота) з одержанням названої сполуки (368,5 мг, 31 %).

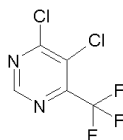
[1057] LCMS:  $m/z$  199 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,68 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1058] Друга стадія

4,5-Дихлор-6-(трифторметил)піримідин

[1059]



[1060] Фосфорилхлорид (1,4 мл, 15,1 ммоль) додавали до 5-хлор-6-(трифторметил)піримідин-4(3H)-ону (150,0 мг, 0,756 ммоль), і суміш перемішували при 100°C протягом 1,5 години. До реакційної суміші додавали суміш лід-вода й екстрагували дихлорметаном, органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (121,5 мг) у вигляді неочищеного продукту.

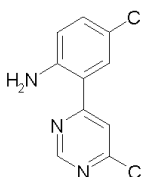
LCMS:  $m/z$  217 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,03 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1061] <Довідковий приклад 93>

4-Хлор-2-(6-хлорпіримідин-4-іл)анілін

[1062]





[1063] Діоксан (9,6 мл) додавали до 2-аміно-4-хлор-фенілборонової кислоти пінаколового ефіру (608 мг, 2,4 ммоль), 4,6-дихлорпіридину (892 мг, 6,0 ммоль), тетракіс(трифеніл-фосфін)паладію (138 мг, 0,12 ммоль) і фосфату калію (2,03 г, 9,6 ммоль), і суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом.

5

Органічний шар концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан) з одержанням названої сполуки (349,6 мг, 59 %).

[1064] LCMS:  $m/z$  240[M+H]<sup>+</sup>

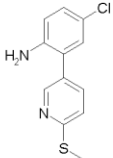
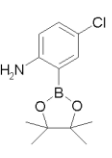
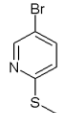
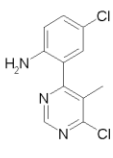
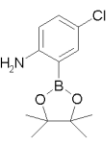
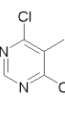
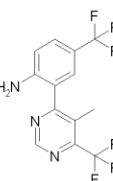
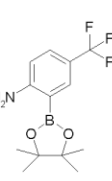
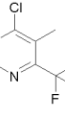
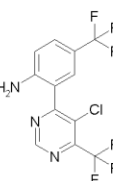
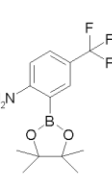
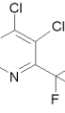
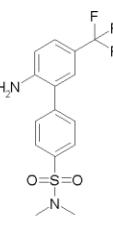
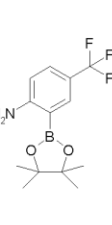
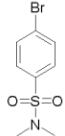
Час утримування при ВЕРХ: 1,14 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

10

[1065] Для синтезу похідних аніліну, описаних у наступній таблиці, використовували похідні боронової кислоти і галогеніду, описані в наступній таблиці, і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 93.

[1066]

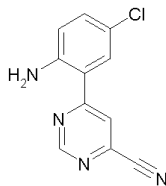
Таблиця 28

Довідковий номер №	Анілін	Похідне боронової кислоти	Галогенід	Плхідне аніліну $m/z$
94				251 [M+H] <sup>+</sup>
95				255 [M+H] <sup>+</sup>
96				322 [M+H] <sup>+</sup>
97				342 [M+H] <sup>+</sup>
98				345 [M+H] <sup>+</sup>

[1067] &lt;Довідковий приклад 99&gt;

6-(2-Аміно-5-хлорфеніл)піримідин-4-карбонітрил

[1068]



5 [1069] Для синтезу названої сполуки використовували 4-хлор-2-(6-хлорпіримідин-4-іл)анілін і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 63.

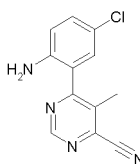
[1070] LCMS:  $m/z$  265 $[M+H]^+$ 

Час утримування при ВЕРХ: 1,16 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

&lt;Довідковий приклад 100&gt;

10 6-(2-Аміно-5-хлорфеніл)-5-метилпіримідин-4-карбонітрил

[1071]



[1072] Для синтезу названої сполуки використовували 4-хлор-2-(6-хлорпіримідин-4-іл)анілін і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 63.

15 [1073] LCMS:  $m/z$  245 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,75 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1074] &lt;Приклади 238-300&gt;

20 Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні анілінові реагенти довідкових прикладів 94-100, описаних у таблиці 30, відповідні похідні бензальдегіду довідкового прикладу 3 і похідні бензальдегіду, які описані в літературі або випускаються промисловістю, і відповідні аміни довідкових прикладів 85-90 і аміни, які описані в літературі або випускаються промисловістю, і проводили такі ж операції, як на третій - п'ятій стадіях прикладу 237.

Умови очищення: ВЕРХ

25 Рухома фаза: MeCN/вода (без добавки), MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота), MeCN/вода (0,1 %  $NEt_3$ ) або  $CHCl_3$

Колонка:

YMC-Actus ODS-A (100 × 20 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

YMC-Actus Triart C18 (100 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

30 YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

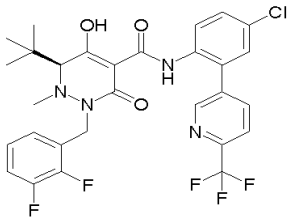
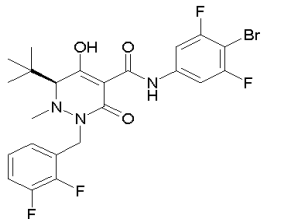
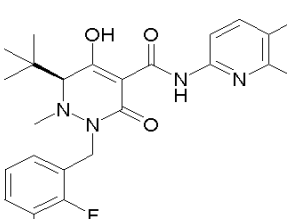
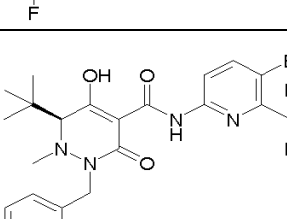
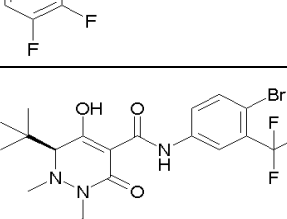
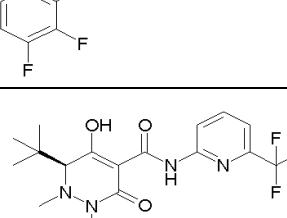
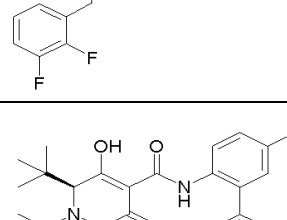
JAI JAIGEL-H (600 × 20 мм в.д., GPC)

[1075]

Таблиця 29-1

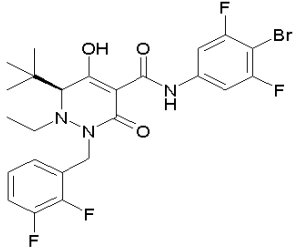
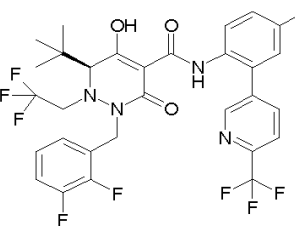
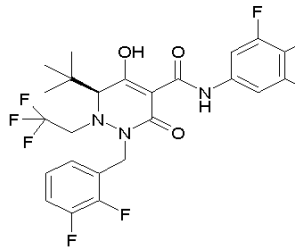
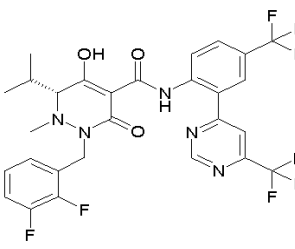
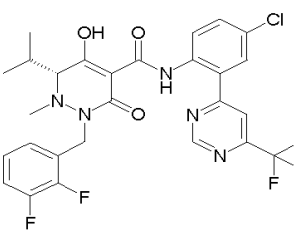
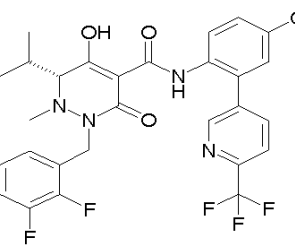
Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	$m/z$ $[M+H]^+$
238		QC-SMD-TFA05	1,71	643

Продовження таблиці 29-1

239		QC-SMD-TFA05	1,71	609
240		SQD-AA05	1,72	544
241		QC-SMD-TFA05	1,74	523
242		QC-SMD-TFA05	1,72	577
243		QC-SMD-TFA05	1,75	576
244		QC-SMD-TFA05	1,65	499
245		QC-SMD-TFA05	1,75	623

[1076]

Таблиця 29-2

246		QC-SMD-TFA05	1,78	558
247		QC-SMD-TFA05	1,71	677
248		SQD-AA05	1,59	612
249		QC-SMD-TFA05	1,69	630
250		QC-SMD-TFA05	1,69	596
251		QC-SMD-TFA05	1,67	595

Продовження таблиці 29-2

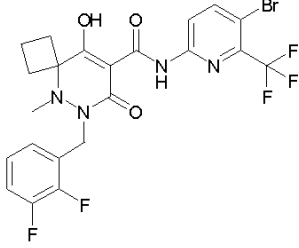
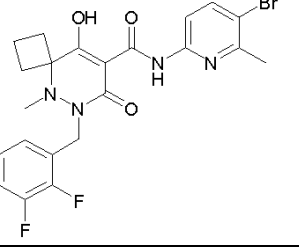
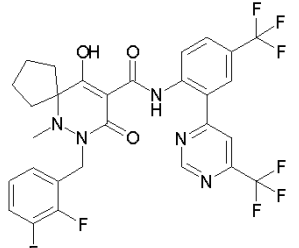
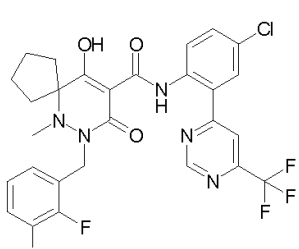
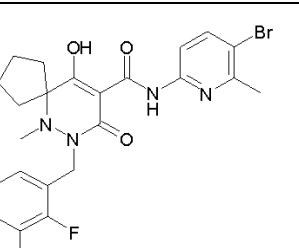
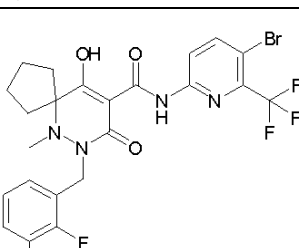
252		QC-SMD-TFA05	1,69	630
253		QC-SMD-TFA05	1,68	629
254		QC-SMD-TFA05	1,70	530

[1077]

Таблиця 29-3

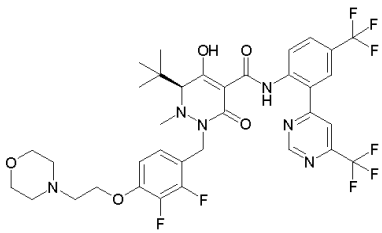
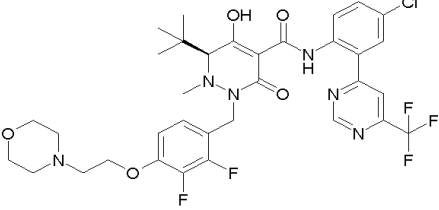
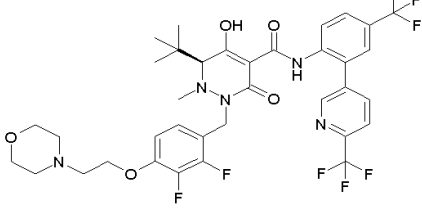
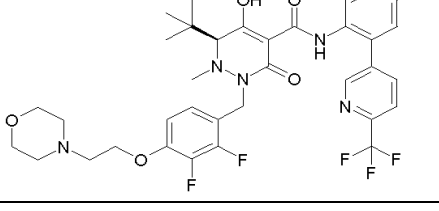
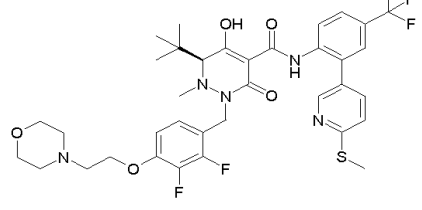
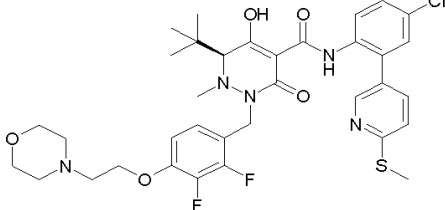
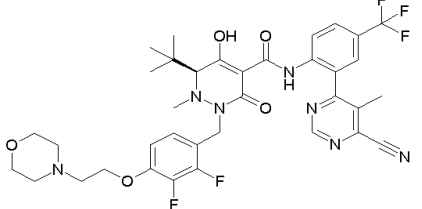
255		QC-SMD-TFA05	1,69	594
256		QC-SMD-TFA05	1,68	593
257		QC-SMD-TFA05	1,71	528

Продовження таблиці 29-3

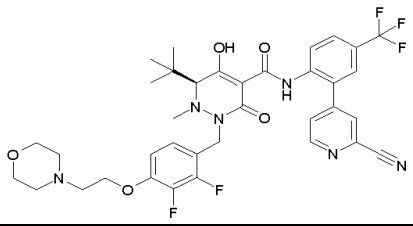
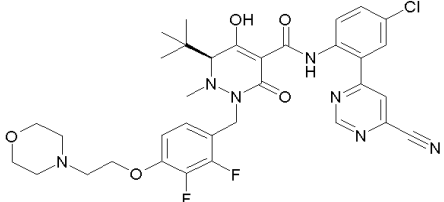
258		QC-SMD-TFA05	1,69	561
259		QC-SMD-TFA05	1,70	507
260		SQD-AA05	1,20	642
261		SQD-AA05	1,23	608
262		QC-SMD-TFA05	1,74	521
263		QC-SMD-TFA05	1,72	575

[1078]

Таблиця 29-4

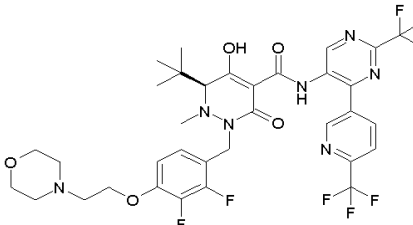
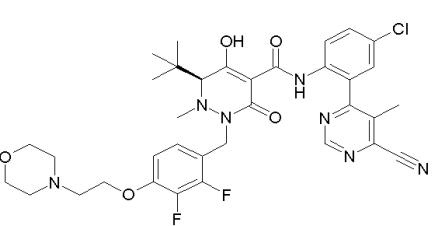
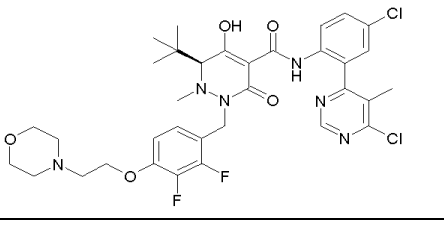
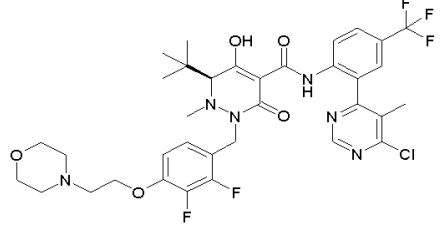
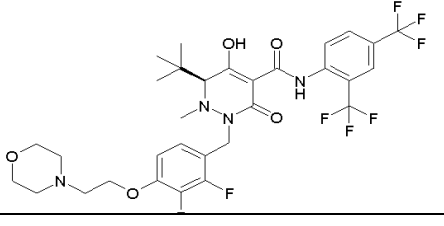
264		QC-SMD-TFA05	1,36	773
265		QC-SMD-TFA05	1,35	739
266		QC-SMD-TFA05	1,36	772
267		QC-SMD-TFA05	1,34	738
268		QC-SMD-TFA05	1,36	750
269		QC-SMD-TFA05	1,33	716
270		QC-SMD-TFA05	1,31	744

Продовження таблиці 29-4

271		QC-SMD-TFA05	1,30	729
272		QC-SMD-TFA05	1,28	696

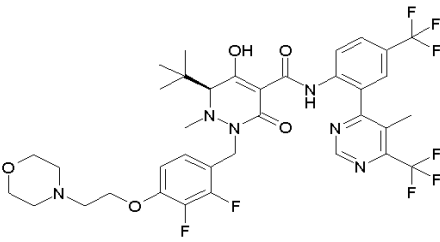
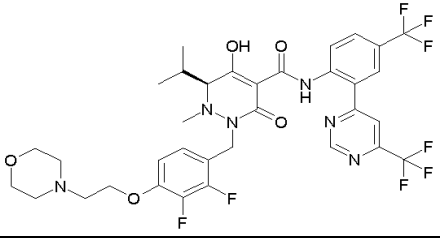
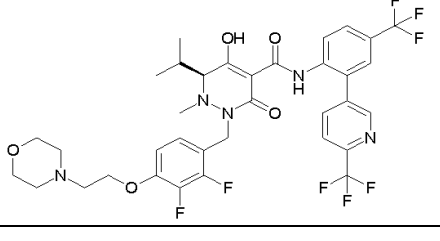
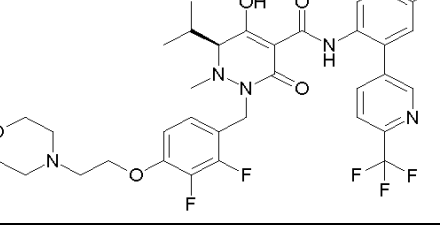
[1079]

Таблиця 29-5

273		QC-SMD-TFA05	1,26	774
274		QC-SMD-TFA05	1,30	710
275		QC-SMD-TFA05	1,33	719
276		QC-SMD-TFA05	1,36	753
277		QC-SMD-TFA05	1,34	695

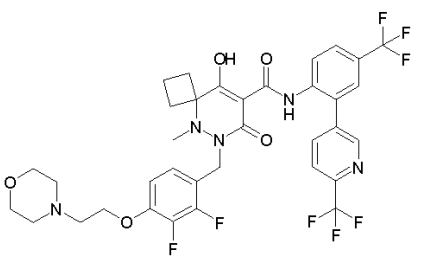
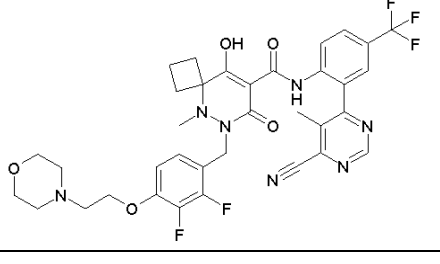


Продовження таблиці 29-5

278		QC-SMD-TFA05	1,38	787
279		QC-SMD-TFA05	1,33	759
280		QC-SMD-TFA05	1,32	758
281		QC-SMD-TFA05	1,30	724

[1080]

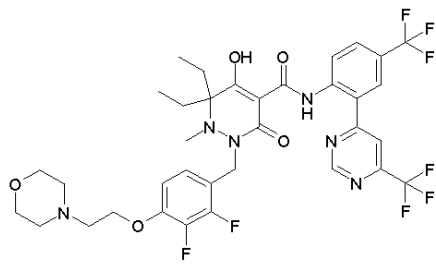
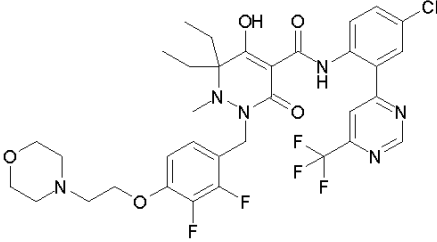
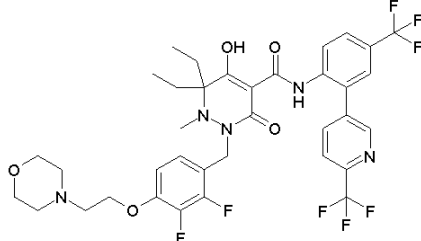
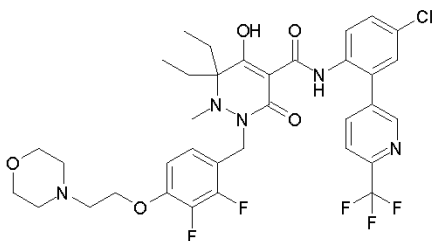
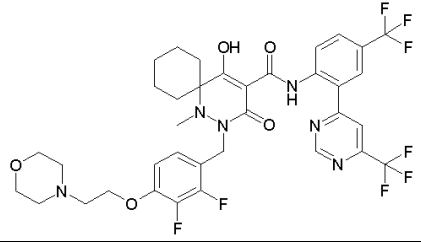
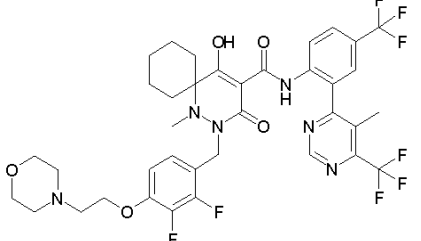
Таблиця 29-6

282		QC-SMD-TFA05	1,31	756
283		QC-SMD-TFA05	1,27	728

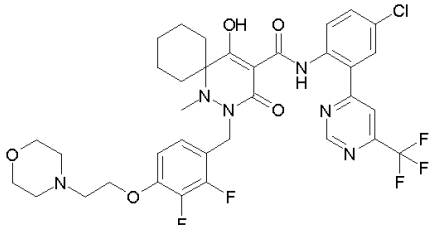
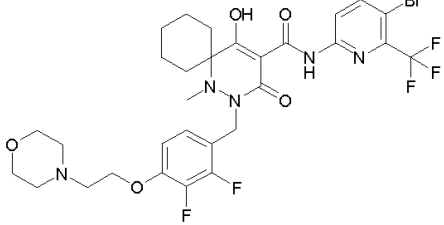
284		QC-SMD-TFA05	1,35	791
285		QC-SMD-TFA05	1,33	771
286		QC-SMD-TFA05	1,33	737
287		QC-SMD-TFA05	1,34	770
288		QC-SMD-TFA05	1,32	736
289		QC-SMD-TFA05	1,34	748
290		QC-SMD-TFA05	1,35	785

[1081]

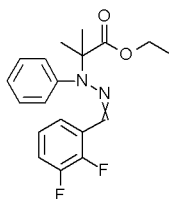
Таблиця 29-7

291		QC-SMD-TFA05	1,36	773
292		QC-SMD-TFA05	1,34	739
293		QC-SMD-TFA05	1,35	772
294		QC-SMD-TFA05	1,33	738
295		SMD-TFA05	1,35	785
296		SMD-TFA05	1,35	799

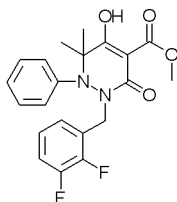
Продовження таблиці 29-7

297		SMD-TFA05	1,33	751
298		SMD-TFA05	1,33	718

- 5 [1082] <Довідковий приклад 101>  
Метил 2-(2,3-дифторбензил)-5-гідрокси-6,6-диметил-3-оксо-1-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-4-карбоксилат  
Перша стадія  
[1083]



- 10 [1084] Фенілгідазин (0,76 г, 7,1 ммоль) і етил 2-бром-2-метилпропіонат (1,93 г, 9,9 ммоль) розчиняли в N, N-діізопропілетиламіні (1,00 г, 7,8 ммоль), і суміш перемішували і нагрівали в атмосфері азоту при 110°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. До отриманого неочищеного продукту додавали метанол (6 мл) і 2,3-дифторбензальдегід (0,77 мл, 7,1 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з оберненою фазою C-18 (0,1 % мурашина кислота вода/0,1 % мурашина кислота ацетонітрил) з одержанням етил 2-(2-(2,3-дифторбензиліден)-1-фенілгідазиніл)-2-метилпропаноату (0,51 г, 21 %) у вигляді жовтого масла.
- 20 [1085] LCMS: m/z 347[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 1,12 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)  
[1086] Друга стадія  
[1087]



- 25 [1088] Для одержання названої сполуки (0,38 г, 65 %) у вигляді жовтого масла використовували етил 2-(2-(2,3-дифторбензиліден)-1-фенілгідазиніл)-2-метилпропаноат, отриманий на першій стадії, і проводили такі ж операції, як у довідковому прикладі 1-2.  
[1089] LCMS: m/z 403[M+H]<sup>+</sup>

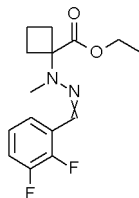
Час утримування при ВЕРХ: 0,97 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1090] <Довідковий приклад 102>

Метил 6-(2,3-дифторбензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксилат

5 Перша стадія

[1091]



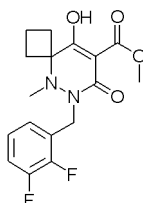
[1092] Метилгідазин (0,10 г, 2,17 ммоль) і етил 1-бромциклобутанкарбоксилат (0,23 г, 1,1 ммоль) розчиняли в N, N-діізопропілетиламіні (0,30 г, 2,3 ммоль), і суміш перемішували і нагрівали в атмосфері азоту при 110°C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, концентрували при зниженому тиску й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. До реакційної суміші додавали отриманий неочищений продукт і потім додавали метанол (2 мл) і 2,3-дифторбензальдегід (0,12 мл, 1,1 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з оберненою фазою C-18 (0,1 % мурашина кислота вода/0,1 % мурашина кислота ацетонітрил) з одержанням етил 1-(2-(2,3-дифторбензиліден)-1-метилгідазиніл)циклобутанкарбоксилату (36 мг, 11 %) у вигляді безбарвного масла.

[1093] LCMS: m/z 297[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,15 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1094] Друга стадія

[1095]



[1096] Для одержання названої сполуки (50 мг, 78 %) у вигляді червоного масла використовували етил 1-(2-(2,3-дифторбензиліден)-1-метилгідазиніл)циклобутанкарбоксилат, отриманий на першій стадії, і проводили такі ж операції, як на другій стадії довідкового прикладу 101.

[1097] LCMS: m/z 353[M+H]<sup>+</sup>

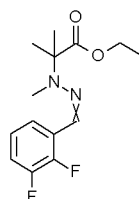
Час утримування при ВЕРХ: 0,93 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1098] <Довідковий приклад 103>

Метил 2-(2,3-дифторбензил)-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-4-карбоксилат

35 Перша стадія

[1099]



[1100] Метилгідазин (0,46 г, 1,0 ммоль) і етил 2-бром-2-метилпропіонат (1,07 г, 5,5 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (5,0 мл) і потім додавали N, N-діізопропілетиламін (0,84 г, 6,5

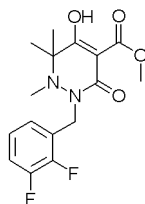
ммоль), і суміш перемішували і нагрівали в атмосфері азоту при 60°C протягом 66 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, до реакційної суміші додавали метанол (60 мл) і 2,3-дифторбензальдегід (0,55 мл, 5,0 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з оберненою фазою C-18 (0,1 % мурашина кислота вода/0,1 % мурашина кислота ацетонітрил) з одержанням етил 2-[2-(2,3-дифторбензиліден)-1-метилгідразиніл]-2-метилпропіонату (0,8 г, 56 %) у вигляді безбарвного масла.

[1101] LCMS:  $m/z$  285[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,00 хвилина (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1102] Друга стадія

[1103]



[1104] Для одержання названої сполуки (650 мг, 68 %) у вигляді жовтого масла використовували етил 2-[2-(2,3-дифторбензиліден)-1-метилгідразиніл]-2-метилпропіонат, отриманий на першій стадії, і проводили такі ж операції, як на другій стадії довідкового прикладу 101.

[1105] LCMS:  $m/z$  341[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,81 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

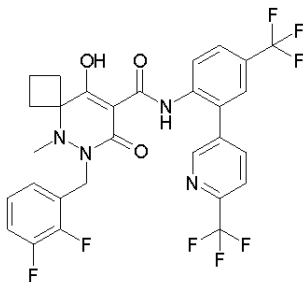
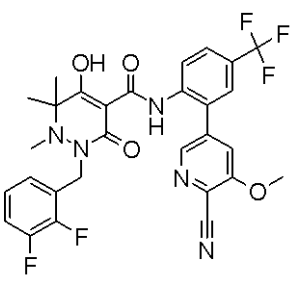
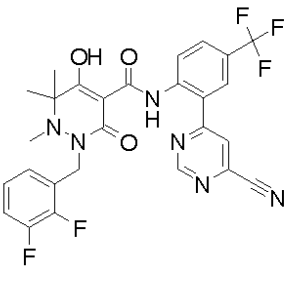
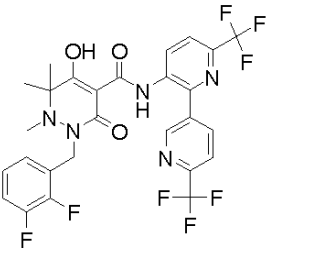
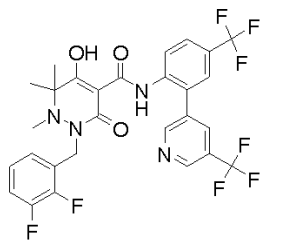
[1106] Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні анілінові реагенти і відповідні ефірні похідні довідкових прикладів 101-103 і проводили такі ж операції, як на п'ятій стадії прикладу 237.

[1107]

Таблиця 30-1

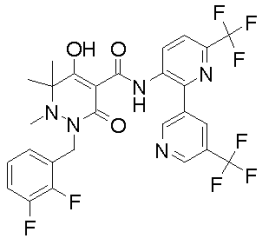
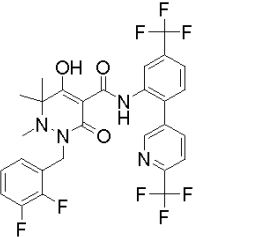
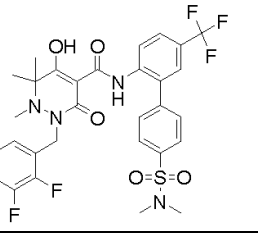
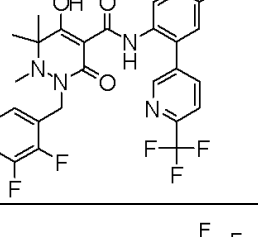
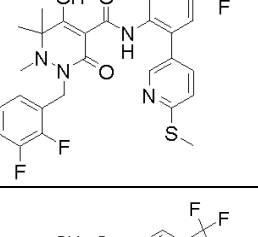
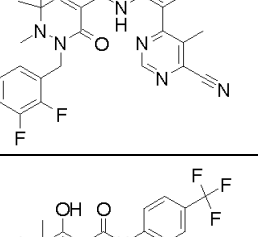
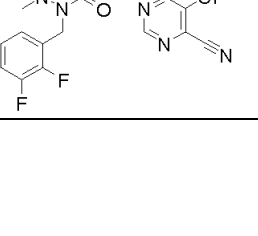
Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
299		QC-SMD-TFA05	1,73	678
300		QC-SMD-TFA05	1,68	628

Продовження таблиці 30-1

301		QC-SMD-TFA05	1,67	627
302		QC-SMD-TFA05	1,56	602
303		QC-SMD-TFA05	1,58	573
304		QC-SMD-TFA05	1,59	616
305		QC-SMD-TFA05	1,63	615

[1108]

Таблица 30-2

306		QC-SMD-TFA05	1,58	616
307		QC-SMD-TFA05	1,63	615
308		QC-SMD-TFA05	1,62	653
309		QC-SMD-TFA05	1,63	581
310		QC-SMD-TFA05	1,65	593
311		QC-SMD-TFA05	1,59	587
312		QC-SMD-TFA05	1,62	607

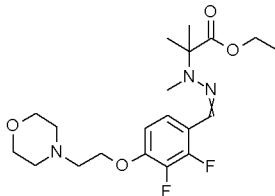


[1109] <Приклад 313>

2-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]піридазин-4-карбоксамід

5 Перша стадія

[1110]



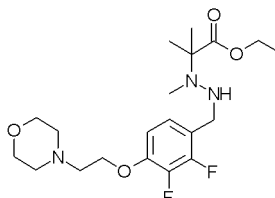
[1111] Для одержання етил 2-(2-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензиліден)-1-метилгідразиніл)-2-метилпропаноату використовували метилгідразин, етил 2-бром-2-метилпропіонат і альдегідний реагент, синтезований у довідковому прикладі 3, і проводили такі ж операції, як на першій стадії довідкового прикладу 103.

[1112] LCMS:  $m/z$  414 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,96 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1113] Друга стадія

[1114]



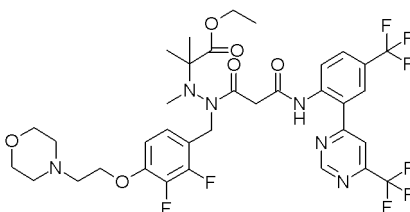
[1115] Етил 2-(2-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)-бензиліден)-1-метилгідразиніл)-2-метилпропаноат (50 мг, 0,12 ммоль), отриманий на першій стадії, розчиняли в розчині 10 % хлористоводневої кислоти-метанол (1,8 мл), додавали боран-піридин (28 мг, 0,30 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали 1N водний розчин гідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник відганяли при зниженому тиску з одержанням етил 2-(2-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензил)-1-метилгідразиніл)-2-метилпропаноату у вигляді неочищеного продукту.

[1116] LCMS:  $m/z$  416 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,63 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1117] Третя стадія

[1118]



[1119] Неочищений продукт етил 2-(2-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензил)-1-метилгідразиніл)-2-метилпропаноат, отриманий на другій стадії, розчиняли в етилацетаті (800 мкл) і потім додавали карбонову кислоту, синтезовану на першій стадії довідкового прикладу 82, піридин (20 мкл, 0,242 ммоль) і 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксид (етилацетатний розчин, 92 мкл, 0,145 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням етил 2-(2-(2,3-дифтор-4-(2-

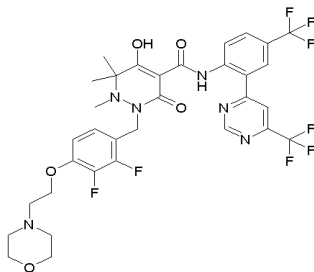
морфоліноетоксибензил)-1-метил-2-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)-піримідин-4-іл)феніл)аміно)пропаноїл)гідразиніл)-2-метил-пропаноату у вигляді неочищеного продукту.

[1120] LCMS:  $m/z$  791[M+H]<sup>+</sup>

5 Час утримування при ВЕРХ: 1,19 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1121] Четверта стадія

[1122]



10 [1123] Для синтезу названої сполуки (35,1 мг, 39 % вихід за три стадії) використовували етил 2-(2-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензил)-1-метил-2-(3-оксо-3-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)аміно)пропаноїл)-гідразиніл)-2-метилпропаноат, отриманий на третій стадії, і проводили такі ж операції, як на третій стадії довідкового прикладу 1-1.

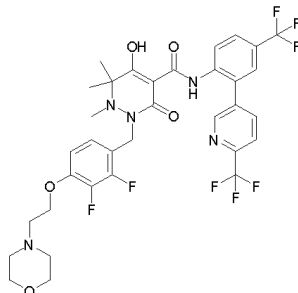
[1124] LCMS:  $m/z$  745[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,27 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

15 [1125] <Приклад 314>

2-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]піридазин-4-карбоксамід

[1126]



20 [1127] Для синтезу названої сполуки (36,6 мг, 41 % вихід за три стадії) використовували етил 2-(2-(2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензил)-1-метилгідразиніл)-2-метилпропаноат, синтезований на другій стадії прикладу 313, і карбонову кислоту, синтезовану на першій стадії довідкового прикладу 81, і проводили такі ж операції, як у прикладі 313.

[1128] LCMS:  $m/z$  744[M+H]<sup>+</sup>

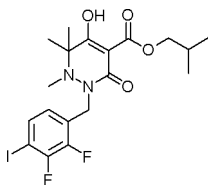
25 Час утримування при ВЕРХ: 1,28 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[1129] <Приклад 315>

2-[[2,3-Дифтор-4-(3-морфолін-4-ілпроп-1-ініл)феніл]метил]-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]піридазин-4-карбоксамід

Перша стадія

30 [1130]



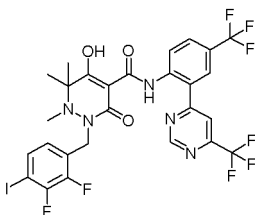
35 [1131] Для синтезу ізобутил 2-(2,3-дифтор-4-йодбензил)-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-4-карбоксилату використовували 2,3-дифтор-4-йодбензальдегід і 3-ізобутилокси-3-оксопропіонат, і проводили такі ж операції, як на першій і другій стадіях довідкового прикладу 103.

[1132] LCMS:  $m/z$  509 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,10 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1133] Друга стадія

[1134]



5

[1135] Для синтезу 2-(2,3-дифтор-4-йодбензил)-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)-піримідин-4-іл)феніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-4-карбоксаміду використовували (2-(2,3-дифтор-4-йодбензил)-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-4-карбонової кислоти ізобутиловий ефір, синтезований на першій стадії, і 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)анілін (довідковий приклад 50) і проводили такі ж операції, як на п'ятій стадії прикладу 237.

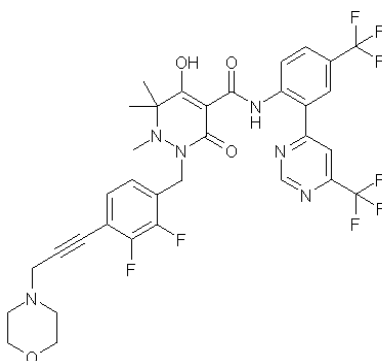
[1136] LCMS:  $m/z$  742 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,25 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1137] Третя стадія

[1138]

15



[1139] Для синтезу названої сполуки використовували сполуку йоду, синтезовану на другій стадії, і 4-(проп-2-ін-1-іл)морфолін і проводили такі ж операції, як у прикладі 123.

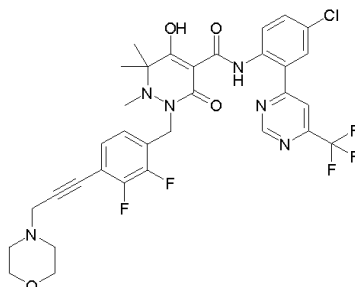
[1140] LCMS:  $m/z$  739 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,31 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

[1141] <Приклад 316>

N-[4-Хлор-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-2-[[2,3-дифтор-4-(3-морфолін-4-ілпроп-1-ініл)феніл]метил]-5-гідрокси-1,6,6-триметил-3-оксопіридазин-4-карбоксамід

[1142]



25

[1143] Для синтезу названої сполуки використовували аніліновий реагент, синтезований у довідковому прикладі 53, і проводили такі ж операції, як у прикладі 315.

[1144] LCMS:  $m/z$  705 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,29 хвилин (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)

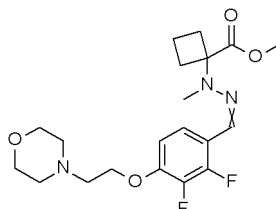
[1145] <Приклад 317>

30

6-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

Перша стадія

- 5 Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат [1146]



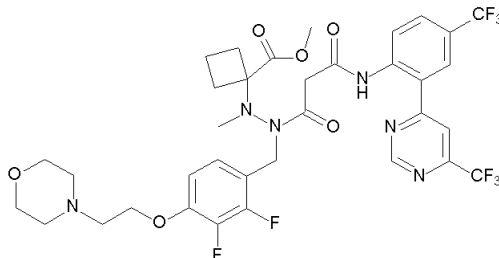
- 10 [1147] Метил 1-(метиламіно)циклобутанкарбоксилату гідрохлорид (довідковий приклад 85) (300 мг, 1,67 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (16,7 ммоль, 956 мкл) і воді (956 мкл) і потім додавали нітрит натрію (132 мг, 1,91 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали цинк (1,09 г, 16,7 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1,5 години. Потім реакційну суміш фільтрували, додавали метанол (9,56 мл) і 2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензальдегід (324 мг, 1,19 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом, органічний шар промивали 1М водним розчином гідрофосфату калію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (аміносилікагель, гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (402 мг, 82 %).

[1148] LCMS: m/z 412[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,91 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1149] Друга стадія

- 25 Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-[3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-аніліно]пропаноїл]аміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат [1150]



- 30 [1151] Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат (27,5 г, 66,9 ммоль) розчиняли в етилацетаті (158 мл) і потім додавали хлористоводневу кислоту (4М етилацетатний розчин, 158 мл) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додавали комплекс 5-етил-2-метилпіридину і борану (19,9 мл, 134 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали водний розчин гідроксиду натрію (5 М, 115 мл) і водний розчин фосфату калію (1 М, 50,0 мл), суміш розбавляли етилацетатом, органічний шар промивали 1М водним розчином гідрофосфату калію і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням метил 1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метиламіно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилату у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт і 3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-аніліно]пропаноат (перша стадія довідкового прикладу 82) (27,6 г, 70,2 ммоль) розчиняли в етилацетаті (279 мл) і N, N-диметилформаміді (139 мл), і потім додавали піридин (5,40 мл, 66,9 ммоль) і 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксид (1,7М етилацетатний розчин, 79,0 мл, 134 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали сольовий розчин, і суміш

екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 1М водним розчином гідрофосфату калію і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (1,15 г, 100 %).

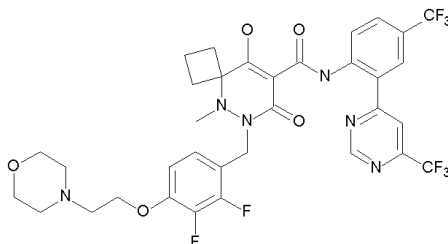
[1152] LCMS:  $m/z$  789,1[M+H]<sup>+</sup>

5 Час утримування при ВЕРХ: 1,01 хвилини (умови проведення аналізу SMD-FA05)

[1153] Третя стадія

6-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

10 [1154]



[1155] Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]метил[3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]аніліно]пропаноїл]аміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат (1,14 г, 1,45 ммоль) розчиняли в метанолі (7,27 мл) і N, N-диметилформаміді (7,27 мл) і потім додавали карбонат калію (602 мг, 4,36 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1,5 години. До реакційної суміші додавали мурашину кислоту і воду, і суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (метанол/вода) з одержанням названої сполуки (840 мг, 76 %).

20 [1156] LCMS:  $m/z$  757,4[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,27 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1157] Незважаючи на те, що в названої сполуки існують таутомери, проте, в одних випадках ізомери можна знайти, а в інших випадках ні, залежно від типу розчинника, використовуюваного для вимірювання. Наприклад, <sup>1</sup>H-ЯМР і <sup>13</sup>C-ЯМР спектри основних таутомерів у хлороформі-D є наступними:

25 [1158] <Приклад 317: Основний таутомер>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,58 (1H, с), 12,81 (1H, с), 9,60 (1H, с), 8,50 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,95 (1H, с), 7,90 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,80 (1H, дд, J=8,6, 1,6 Гц), 7,02 (1H, ддд, J=8,6, J<sub>CF</sub>=7,2, 1,6 Гц), 6,72 (1H, ддд, J=8,6, J<sub>CF</sub>=7,2, 1,6 Гц), 5,06 (1H, ушир.с), 4,20 (1H, ушир.с), 4,20 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,74 (4H, т, J=4,1 Гц), 2,85 (2H, ушир.с), 2,61 (4H, ушир.с), 2,52 (1H, м), 2,41 (3H, с), 1,85-1,83 (3H, м), 1,73 (1H, м), 1,60 (1H, м).

35 [1159] <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 186,1 (кв.С), 169,8 (кв.С), 165,7 (кв.С), 162,8 (кв.С), 159,3 (кв.С), 156,6 (кв.С, кв., J=36,4 Гц), 150,4 (кв.С, дд, J=248,7, 10,5 Гц), 147,8 (кв.С, д, J=5,5 Гц), 141,3 (кв.С, дд, J=248,1, 14,6 Гц), 138,8 (кв.С), 128,3 (CH, кв., J=3,3 Гц), 127,7 (кв.С), 127,1 (CH), 127,0 (кв.С, кв., J=33,4 Гц), 125,1 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (кв.С, кв., J=271,8 Гц), 120,5 (кв.С, кв., J=275,4 Гц), 118,2 (кв.С, д, J=12,4 Гц), 115,9 (CH, кв., J=2,5 Гц), 109,6 (CH, д, J=1,9 Гц), 92,3 (кв.С), 67,9 (CH<sub>2</sub>), 66,9 (CH<sub>2</sub> × 2), 64,2 (кв.С), 57,5 (CH<sub>2</sub>), 54,1 (CH<sub>2</sub> × 2), 41,6 (CH<sub>2</sub>), 35,1 (CH<sub>3</sub>), 32,4 (CH<sub>2</sub>), 24,5 (CH<sub>2</sub>), 13,4 (CH<sub>2</sub>).

[1160] <Приклад 318>

40 7-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

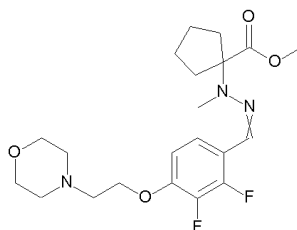
Перша стадія

Метил

1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-

45 метиліденаміно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилат

[1161]



[1162] Метил 1-(метиламіно)циклопентанкарбоксилату гідрохлорид (300 мг, 1,55 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (15,5 ммоль, 887 мкл) і воді (887 мкл) і потім додавали нітрит натрію (122 мг, 1,77 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1 години. До реакційної суміші додавали цинк (1,01 г, 15,5 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1,5 години. Потім реакційну суміш фільтрували, додавали метанол (8,87 мл) і 2,3-дифтор-4-(2-морфоліноетокси)бензальдегід (300 мг, 1,11 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли етилацетатом, органічний шар промивали 1М водним розчином гідрофосфату калію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (аміносилікагель, гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (375 мг, 80 %).

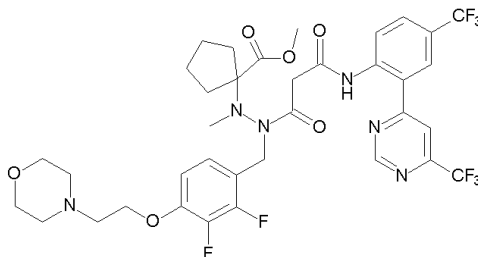
[1163] LCMS:  $m/z$  426,2[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,93 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1164] Друга стадія

1-[[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-аніліно]пропаноїл]аміно]метиламіно]циклопентан-1-карбонова кислота

[1165]

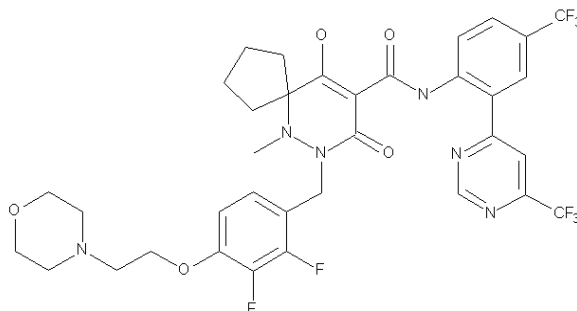


[1166] Метил 1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилат (29,8 г, 70,3 ммоль) розчиняли в етилацетаті (172 мл) і потім додавали хлористоводневу кислоту (4М етилацетатний розчин, 172 мл) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додавали комплекс 5-етил-2-метилпіридину і борану (20,9 мл, 141 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали водний розчин гідроксиду натрію (5 М, 125 мл) і водний розчин фосфату калію (1 М, 50,0 мл), суміш розбавляли етилацетатом, органічний шар промивали 1М водним розчином фосфату калію і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням метил 1-[[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метиламіно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилату у вигляді неочищеного продукту.

[1167] Отриманий неочищений продукт і 3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]-пропаноат (перша стадія довідкового розчину 82) (29,0 г, 73,8 ммоль) розчиняли в етилацетаті (293 мл) і N, N-диметилформаміді (146 мл) і потім додавали піридин (5,67 мл, 70,3 ммоль) і 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксид (1,7 М етилацетатний розчин, 83,0 мл, 141 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали сольовий розчин і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 1М водним розчином гідрофосфату калію і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок промивали метанолом з одержанням названої сполуки (39,4 г, 70 %).

[1168] LCMS:  $m/z$  803,1[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,03 хвилини (умови проведення аналізу SMD-FA05)  
Третя стадія  
7-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил-піримідин-4-іл)феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід



[1170] 1-[[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-[3-оксо-3-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліно]пропаноїл]аміно]метиламіно]циклопентан-1-карбонову кислоту (15,0 г, 18,7 ммоль) розчиняли в метанолі (94,0 мл) і N, N-диметилформаміді (94,0 мл) і потім додавали карбонат калію (7,76 г, 56,1 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1,5 години. До реакційної суміші додавали мурашину кислоту і воду, і суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (метанол/вода) з одержанням названої сполуки (13,3 г, 92 %).

[1171] LCMS:  $m/z$  771,3[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,29 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

Незважаючи на те, що в названої сполуки існують таутомери, проте, в одних випадках ізомери можна знайти, а в інших випадках ні, залежно від типу розчинника, використовуваного для вимірювання. Наприклад, <sup>1</sup>H-ЯМР і <sup>13</sup>C-ЯМР спектри основних таутомерів у хлороформі-D є наступними:

[1172] <Приклад 318: Основний таутомер>

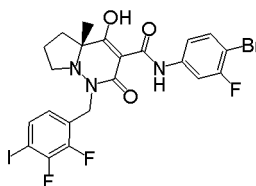
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,55 (1H, с), 12,83 (1H, с), 9,62 (1H, с), 8,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,96 (1H, с), 7,90 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,79 (1H, дд, J=8,8, 1,5 Гц), 7,05 (1H, дд, J=8,1, 7,4 Гц), 6,73 (1H, дд, J=8,1, 7,4 Гц), 5,05 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,21 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,19 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,74 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,84 (2H, т, J=5,7 Гц), 2,60 (4H, м), 2,48 (3H, с), 2,16 (1H, м), 1,74 (2H, м), 1,59 (1H, м), 1,52 (1H, м), 1,47 (2H, м), 1,31 (2H, м).

[1173] <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 187,7 (кв.С), 169,9 (кв.С), 165,7 (кв.С), 163,2 (кв.С), 159,3 (СН), 156,6 (кв.С, кв., J<sub>CF</sub>=36,3 Гц), 150,4 (кв.С, дд, J<sub>CF</sub>=248,7, 10,5 Гц), 147,9 (кв.С, д, J<sub>CF</sub>=5,8 Гц), 141,3 (кв.С, дд, J<sub>CF</sub>=248,3, 14,7 Гц), 138,8 (кв.С), 128,3 (СН, кв., J<sub>CF</sub>=3,3 Гц), 127,8 (кв.С), 127,1 (СН, кв., J<sub>CF</sub>=3,9 Гц), 126,9 (кв.С, кв., J<sub>CF</sub>=33,4 Гц), 125,5 (СН), 124,7 (СН), 123,6 (кв.С, кв., J<sub>CF</sub>=272,1 Гц), 120,5 (кв.С, кв., J<sub>CF</sub>=275,4 Гц), 117,8 (кв.С, д, J<sub>CF</sub>=12,9 Гц), 116,0 (СН, кв., J<sub>CF</sub>=2,5 Гц), 109,7 (СН), 93,1 (кв.С), 71,4 (кв.С), 68,1 (СН<sub>2</sub>), 66,9 (СН<sub>2</sub> × 2), 57,5 (СН<sub>2</sub>), 54,2 (СН<sub>2</sub> × 2), 41,7 (СН<sub>2</sub>), 37,6 (СН<sub>2</sub>), 36,8 (СН<sub>2</sub>), 31,4 (СН<sub>2</sub>), 24,8 (СН<sub>2</sub>), 23,3 (СН<sub>2</sub>).

[1174] <Приклад 319>

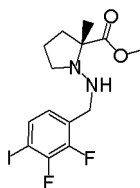
(4aR)-N-(4-Бром-3-фторфеніл)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)-метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]-піридазин-3-карбоксамід

[1175]



[1176] Перша стадія

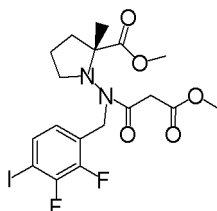
[1177]



[1178] Використовували (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид і 2,3-дифторбензальдегід, і потім розчиняли в оцтовій кислоті (5,0 мл) і метанолі (5,5 мл) (R)-1-((2,3-дифтор-4-йодбензиліден)аміно)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метиловий ефір (2,24 г, 5,49 ммоль), отриманий шляхом проведення таких же операцій, як у прикладі 1, і потім додавали ціаноборгідрид натрію (1,76 г, 28,0 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію і концентрували при зниженому тиску й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (R)-1-((2,3-дифтор-4-йодбензил)аміно)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту.

[1179] Друга стадія

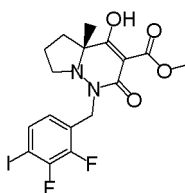
[1180]



[1181] Неочищений продукт, отриманий на першій стадії, розчиняли в тетрагідрофурані (5,5 мл) і потім додавали трикалійфосфат (2,38 г, 11,2 ммоль) і хлоркарбонілоцтової кислоти метиловий ефір (1,00 мл, 9,06 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-1-[(3-фтор-бензил)-(2-метоксикарбонілацетил)-аміно]піролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту.

[1182] Третя стадія

[1183]



[1184] Отриманий неочищений продукт розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,5 мл) і потім додавали карбонат цезію (672 мг, 2,06 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 80°C протягом 5,5 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням метил (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилату у вигляді неочищеного продукту.

[1185] Четверта стадія

Неочищений продукт (328 мг, 0,686 ммоль), отриманий на третій стадії, і 4-бром-3-фторанілін (145 мг, 0,763 ммоль) розчиняли в толуолі (3,4 мл), і суміш перемішували при 110°C протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджували, концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (402 мг, 92 %) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

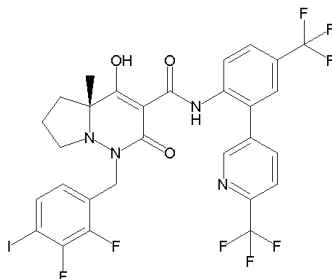


[1186] LCMS:  $m/z$  479 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,97 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1187] <Приклад 320>

- 5 (4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід  
[1188]



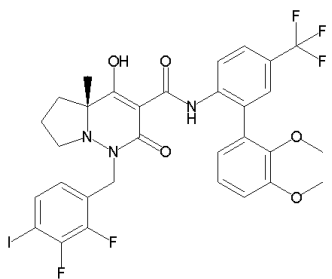
- 10 [1189] (4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (довідковий приклад 5) (100 мг, 0,192 ммоль) і 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)анілін (довідковий приклад 42) (73,6 мг, 0,240 ммоль) розчиняли в толуолі (0,96 мл), і суміш перемішували при 100°C протягом 40 хвилин. Потім реакційну суміш охолоджували, концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (120 мг, 83 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

15 [1190] LCMS:  $m/z$  753 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 0,93 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA50)

[1191] <Приклад 321>

- 20 (4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-йодфеніл)метил]-N-[2-(2,3-диметоксифеніл)-4-(трифторметил)феніл]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід  
[1192]



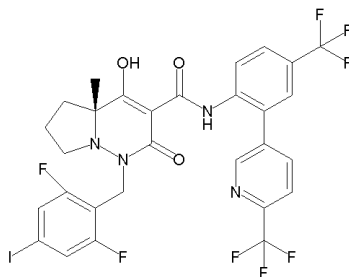
- 25 [1193] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метил-пропіловий ефір (довідковий приклад 5) і 2',3'-диметокси-5-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-амін (довідковий приклад 16) і проводили такі ж операції, як на четвертій стадії прикладу 319.

[1194] LCMS:  $m/z$  744 $[M+H]^+$

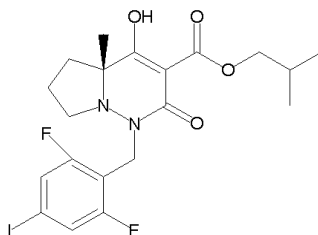
Час утримування при ВЕРХ: 1,19 хвилини (SMD-TFA05)

[1195] <Приклад 322>

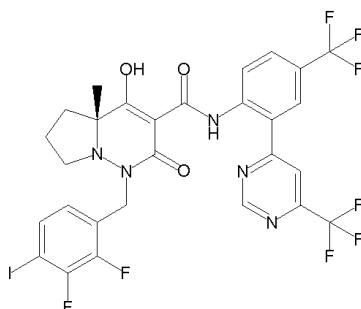
- 30 (4aR)-1-[(2,6-Дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід  
[1196]



[1197] Перша стадія  
[1198]

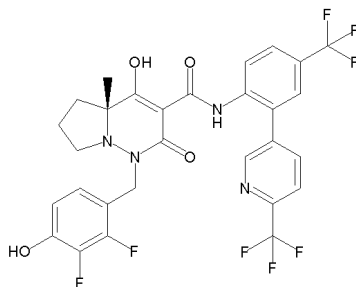


- 5 [1199] Для синтезу (4aR)-1-[(2,6-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру використовували 2,6-дифтор-4-йодбензальдегід і проводили такі ж операції, як на першій - третій стадіях прикладу 319.
- [1200] LCMS:  $m/z$  521[M+H]<sup>+</sup>
- 10 Час утримування при ВЕРХ: 1,51 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)
- [1201] Друга стадія
- Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,6-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір і 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)анілін (довідковий приклад 42) і проводили такі ж операції, як на четвертій стадії прикладу 319.
- 15 [1202] LCMS:  $m/z$  753[M+H]<sup>+</sup>
- Час утримування при ВЕРХ: 1,76 хвилини (умови проведення аналізу QC-SMD-TFA05)
- [1203] <Приклад 323>
- (4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід
- 20 [1204]



- [1205] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (довідковий приклад 5) і 4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)анілін (довідковий приклад 50) і проводили такі ж операції, як на четвертій стадії прикладу 319.
- 25 [1206] LCMS:  $m/z$  754[M+H]<sup>+</sup>
- Час утримування при ВЕРХ: 0,93 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA50)
- [1207] <Приклад 324>
- 30 (4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-

(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбоксамід  
[1208]



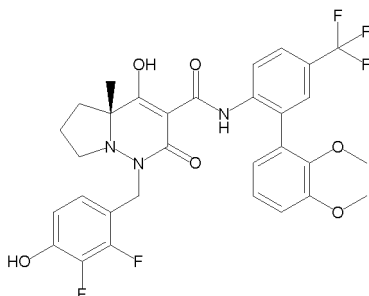
- 5 [1209] (4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (довідковий приклад 5) (1,086 г, 1,444 ммоль), йодид міді (31,2 мг, 0,164 ммоль) і 2-метил-8-хінолінол (52,7 мг, 0,331 ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді (4,1 мл) в атмосфері азоту, додавали тетрабутиламонію гідроксид (4,24 г, 6,54 ммоль) і воду (1,56 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 5 годин. Потім реакційну суміш охолоджували, до реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту (5,1 мл), воду (30 мл) і відповідну кількість N-ацетил-L-цистеїну, й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням названої сполуки (834 мг, 90 %) у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини.

[1210] LCMS:  $m/z$  643[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,12 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1211] <Приклад 325>

- 20 (4aR)-1-[2,3-(Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-N-[2-(2,3-диметоксифеніл)-4-(трифторметил)феніл]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбоксамід  
[1212]



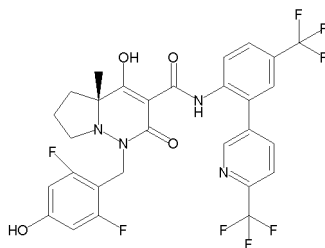
- 25 [1213] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[2,3-(дифтор-4-йодфеніл)метил]-N-[2-(2,3-диметоксифеніл)-4-(трифторметил)феніл]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбоксамід (приклад 321) і проводили такі ж операції, як у прикладі 324.

[1214] LCMS:  $m/z$  634[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,14 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

- 30 [1215] <Приклад 326>

(4aR)-1-[(2,6-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*]піридазин-3-карбоксамід  
[1216]



[1217] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,6-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід (приклад 322) і проводили такі ж операції, як у прикладі 324.

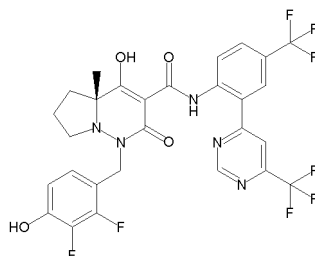
[1218] LCMS:  $m/z$  643 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,12 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1219] <Приклад 327>

(4aR)-1-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[1220]



[1221] Для синтезу названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід (приклад 323) і проводили такі ж операції, як у прикладі 324.

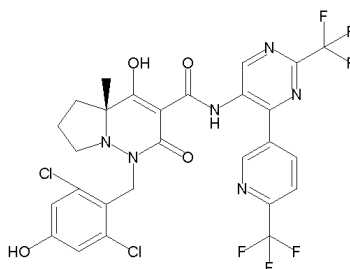
[1222] LCMS:  $m/z$  644 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,11 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

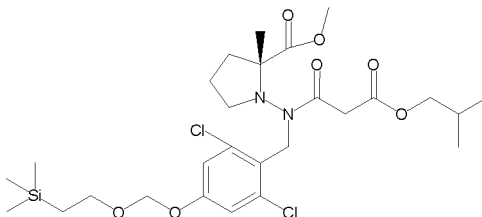
[1223] <Приклад 328>

(4aR)-1-[(2,6-Дихлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід

[1224]



[1225] Перша стадія



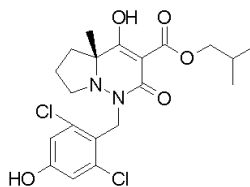
[1227] Метил (R)-2-метилпіролідін-2-карбоксилату гідрохлорид (20 г, 111 ммоль) суспендували в дихлорметані (100 мл) і потім додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (25 г, 145 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали толуол для азеотропного видалення, і потім залишок суспендували в дихлорметані (250 мл), додавали нітрит натрію (11,4 г, 165 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-1-нітрозопіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру у вигляді неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт (362 мг, 2,10 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (10 мл) і метанолі (1,0 мл) і потім додавали цинк (725 мг, 11,2 ммоль) при 9°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту при 9°C протягом 1 години. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту, фільтрат концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали метанол (1,0 мл) і 2,4-дихлор-4-гідроксибензальдегід (200 мг, 1,05 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням метил (R)-1-((2,6-дихлор-4-гідроксибензиліден)аміно)-2-метилпіролідін-2-карбоксилату. Отриманий продукт (5,3 г, 16,0 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (50 мл) і потім додавали 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (3,2 г, 19,2 ммоль) і карбонат цезію (6,3 г, 19,3 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 25°C протягом 24 годин. До реакційної суміші додавали воду (100 мл) і три рази екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали водою і сольовим розчином і потім сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровували, і отриманий органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту метил (R)-1-((2,6-дихлор-4-((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)бензиліден)аміно)-2-метилпіролідін-2-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. Отриманий неочищений продукт використовували для одержання метил (R)-1-N-(2,6-дихлор-4-((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)бензил)-3-ізобутоксі-3-оксопропанамід)-2-метилпіролідін-2-карбоксилату шляхом проведення першої і другої стадій довідкового прикладу 1-1.

[1228] LCMS:  $m/z$  461[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 4,73 хвилини (умови проведення аналізу Ph-SMD-TFA05)

[1229] Друга стадія

[1230]



[1231] Метил (R)-1-(N-(2,6-дихлор-4-((2-(триметилсиліл)-етокси)метокси)бензил)-3-ізобутоксі-3-оксопропанамід)-2-метилпіролідін-2-карбоксилат (7,02 г, 11,6 ммоль) розчиняли в дихлорметані (85 мл), додавали трифтороцтову кислоту (35 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням метил (R)-1-N-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-3-ізобутоксі-3-оксопропанамід)-2-метилпіролідін-2-карбоксилату (5,0 г, 91 %). Для одержання (4aR)-1-[(2,6-дихлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-  
b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру використовували отриманий метил

(R)-1-N-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-3-ізобутоксі-3-оксопропанамід)-2-метилпіролідін-2-карбоксилат (5,0 г, 10,5 ммоль) і проводили такі ж операції, як на третій стадії довідкового прикладу 1-1.

[1232] LCMS:  $m/z$  443[M+H]<sup>+</sup>

5 Час утримування при ВЕРХ: 1,32 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1233] Третя стадія

Для одержання названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,6-дихлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір і 2-(трифторметил)-4-(6-(трифторметил)-піридин-3-іл)піримідин-5-амін (довідковий приклад 70) і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

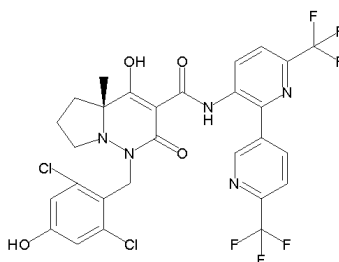
10 [1234] LCMS:  $m/z$  677[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,51 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1235] <Приклад 329>

15 (4aR)-1-[2,6-(2,6-дихлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[6-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піридин-3-іл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[1236]



20 [1237] Для одержання названої сполуки використовували (4aR)-1-[(2,6-дихлор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (друга стадія прикладу 328) і 6,6'-біс(трифторметил)-[2,3'-біпіридин]-3-амін (довідковий приклад 44) і проводили такі ж операції, як на третій стадії прикладу 328.

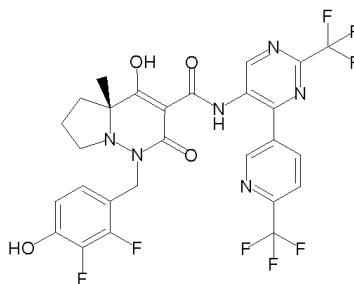
[1238] LCMS:  $m/z$  676[M+H]<sup>+</sup>

25 Час утримування при ВЕРХ: 1,55 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1239] <Приклад 330>

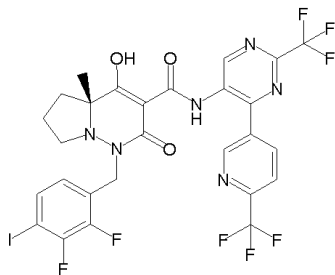
(4aR)-1-[2,3-(дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

30 [1240]



[1241] Перша стадія

[1242]



[1243] Для синтезу ((4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксаміду використовували метил (4aR)-1-[(2,3-дифтор-4-йодфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилат (третя стадія прикладу 319) і 2-(трифторметил)-4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-піримідин-5-амін (довідковий приклад 70) і проводили такі ж операції, як на четвертій стадії прикладу 319.

[1244] LCMS:  $m/z$  755[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,05 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA50)

[1245] Друга стадія

Для синтезу названої сполуки використовували йодидне похідне, отримане на першій стадії, і проводили такі ж операції, як у прикладі 324.

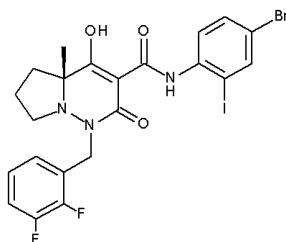
[1246] LCMS:  $m/z$  645[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,43 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1247] <Приклад 331>

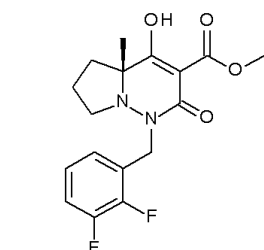
(4aR)-N-(4-Бром-2-йодфеніл)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід

[1248]



[1249] Перша стадія

[1250]



[1251] Для синтезу метил (4aR)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилату використовували (R)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти метилового ефіру гідрохлорид і 2,3-дифторбензальдегід і проводили такі ж операції, як на першій - третій стадіях прикладу 319.

[1252] Друга стадія

Для синтезу названої сполуки використовували як реагенти метил (4aR)-1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксилат і 4-бром-2-йоданілін і проводили такі ж операції, як у прикладі 21.

[1253] LCMS:  $m/z$  618[M+H]<sup>+</sup>

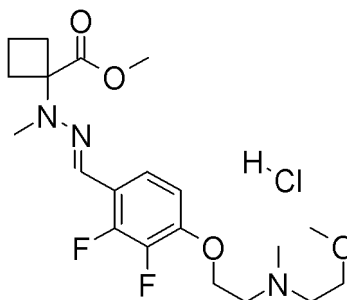
Час утримування при ВЕРХ: 1,16 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1254] <Довідковий приклад 104>

Метил

1-[[E]-2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-

етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилату гідрохлорид  
[1255]



[1256] Метил 1-[[[E]-[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат (третя стадія прикладу 13) (300 мг, 0,726 ммоль) розчиняли в 2-бутаноні (1,50 мл) і додавали піридину гідрохлорид (84,0 мг, 0,727 ммоль) при 25°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали гептан (1,50 мл) і кристали для затравки (1,00 мг, 0,00222 ммоль), і потім суміш перемішували протягом 1 години. До реакційної суміші додавали гептан (3,00 мл), суміш перемішували протягом 16 годин, і потім кристали, які випали в осад, збирали фільтрацією з одержанням названої сполуки (271 мг, 88 %).

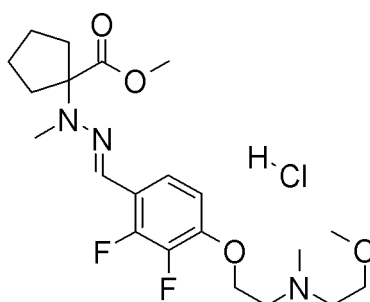
[1257] Температура плавлення: 108°C  
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10,32 (1H, ушир.с), 7,44 (1H, м), 7,29 (1H, с), 7,07 (1H, м), 4,49 (2H, т, J=4,4 Гц), 3,72 (2H, т, J=5,0 Гц), 3,63 (3H, с), 3,55-3,36 (4H, м), 3,44 (3H, с), 2,87 (3H, ушир.с), 2,80 (3H, с), 2,48 (4H, м), 1,93 (2H, м).

[1258] Кристали для затравки, використані в довідковому прикладі 104, одержували наступним методом.

[1259] Метил 1-[[[E]-[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилат (75,3 мг, 0,182 ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді (0,317 мл) і додавали 2М хлористоводневу кислоту (93,0 мкл, 0,186 ммоль). Отриманий розчин (15,0 мкл) ліофілізували, до отриманого порошку додавали 2-бутанон (15,0 мкл) і гептан (15,0 мкл) при 25°C, і суміш перемішували протягом 4 днів з одержанням осаду.

[1260] <Довідковий приклад 105>

Метил 1-[[[E]-[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилату гідрохлорид  
[1261]



[1262] Метил 1-[[[E]-[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилат (перша стадія прикладу 14) (300 мг, 0,702 ммоль) розчиняли в 2-бутаноні (3,00 мл), додавали піридину гідрохлорид (81,0 мг, 0,701 ммоль) при 25°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали гептан (1,00 мл) і кристали для затравки (1,00 мг, 0,00215 ммоль), і потім суміш перемішували протягом 1 години. До реакційної суміші додавали гептан (2,00 мл), потім суміш перемішували протягом 2 годин, і кристали, що випали в осад, збирали фільтрацією з одержанням названої сполуки (225 мг, 69 %).

[1263] Температура плавлення: 97°C  
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10,34 (1H, ушир.с), 7,44 (1H, м), 7,26 (1H, с), 7,08 (1H, м), 4,50 (2H, т, J=4,4 Гц), 3,72 (2H, т, J=5,0 Гц), 3,60 (3H, с), 3,55-3,44 (4H, м), 3,35 (3H, с), 2,87 (3H, ушир.с), 2,85



(3H, c), 2,25 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,70 (4H, m).

[1264] Кристали для затравки, використані в довідковому прикладі 105, одержували наступним методом.

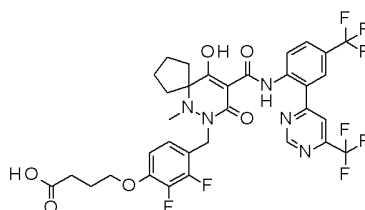
[1265] Метил

1-[[[E]-2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилат (50,0 мг, 0,117 ммоль) розчиняли в 2-бутаноні (0,500 мл), додавали піридину гідрохлорид (15,0 мг, 0,130 ммоль) при 25°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали гептан (0,500 мл) і метил 1-[[[E]-2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклобутан-1-карбоксилату гідрохлорид (1,00 мг, 0,00222 ммоль), і суміш перемішували протягом 1 години. Кристали, що випали в осад, збирали фільтрацією з одержанням осаду (36,6 мг).

[1266] <Приклад 332>

4-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоіл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]бутаноат

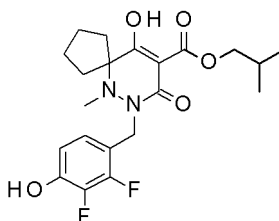
[1267]



[1268] Перша стадія

7-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метил-пропіловий ефір

[1269]



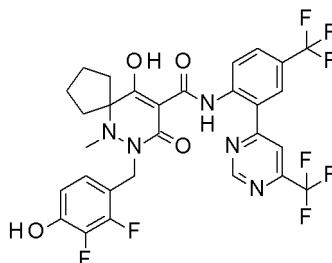
[1270] Для синтезу названої сполуки використовували 2,3-дифтор-4-гідроксибензальдегід і метил 1-(метиламіно)циклопентан-карбоксилату гідрохлорид (довідковий приклад 87) і такий же метод, як у довідковому прикладі 1-1.

[1271] LCMS: m/z 411[M+H]<sup>+</sup>

[1272] Час утримування при ВЕРХ: 1,18 хвилини (SMD-TFA05)

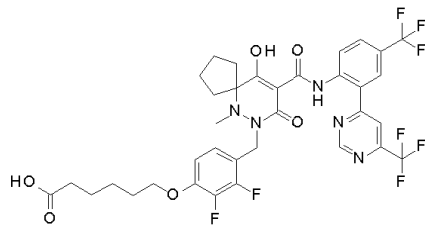
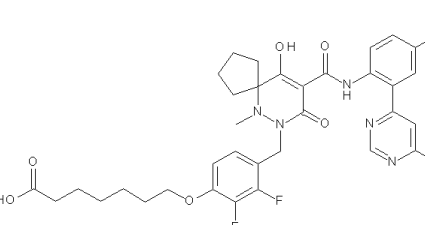
[1273] Друга стадія

[1274]



[1275] Для синтезу 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду використовували 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір і 4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]анілін (довідковий приклад 50) і такий же метод, як у прикладі 21.



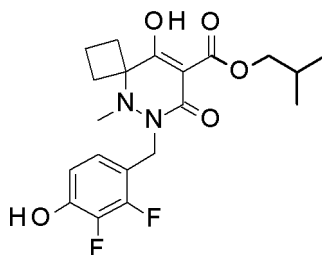
334		SMD-TFA05	1,64	772
335		SMD-TFA05	1,67	786

[1288] <Довідковий приклад 106>

6-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоної кислоти 2-метил-пропіловий ефір

5

[1289]



[1290] Для синтезу названої сполуки використовували метил 1-(метиламіно)циклобутанкарбоксилату гідрохлорид як вихідний матеріал (довідковий приклад 85) і такий же метод, як у прикладі 332.

10

[1291] LCMS: m/z 411[M+H]<sup>+</sup>

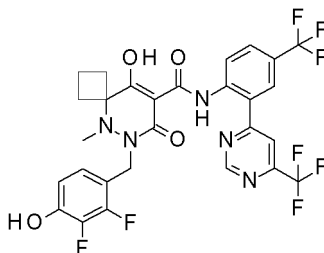
[1292] Час утримування при ВЕРХ: 1,18 хвилини (SMD-TFA05)

[1293] <Довідковий приклад 107>

6-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

15

[1294]



[1295] Для синтезу названої сполуки використовували метил 1-(метиламіно)циклобутан-1-карбоксилату гідрохлорид як вихідний матеріал і такий же метод, як у прикладі 332.

[1296] LCMS: m/z 658[M+H]<sup>+</sup>

20

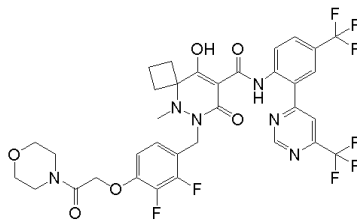
[1297] Час утримування при ВЕРХ: 1,48 хвилини (SMD-TFA05)

[1298] <Приклад 336>

8-[(2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-2-оксоетокси)феніл)метил]-5-гідрокси-9-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-8,9-діазаспіро[3.5]нон-5-ен-6-карбоксамід

25

[1299]



[1300] Названу сполуку синтезували з 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду і 2-хлор-1-морфолін-4-іл-етанону (Karanda, Cocco N. Journal of Medicinal Chemistry, 52 (22), 7310-7314; 2009) таким же методом, як на третій стадії прикладу 322.

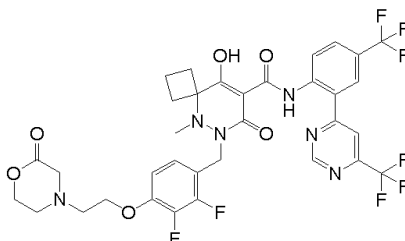
[1301] LCMS:  $m/z$  771[M+H]<sup>+</sup>

[1302] Час утримування при ВЕРХ: 1,43 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1303] <Приклад 337>

8-[[2,3-Дифтор-4-[2-(2-оксоморфолін-4-іл)етокси]феніл]-метил]-5-гідрокси-9-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-8,9-діазаспіро[3.5]нон-5-ен-6-карбоксамід

[1304]



[1305] Названу сполуку одержували з 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду і 4-(2-гідроксіетил)морфолін-2-ону (Khromov-Borisov, N. V. i Remizov, A. L., Zhurnal Obshchei Khimii, 23, 598-605; 1953) шляхом проведення таких же операцій, як у прикладі 407.

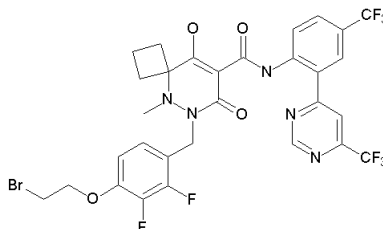
[1306] LCMS:  $m/z$  771[M+H]<sup>+</sup>

[1307] Час утримування при ВЕРХ: 1,38 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1308] <Довідковий приклад 108>

6-[[4-(2-Брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

[1309]



[1310] 6-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід (довідковий приклад 107) (3,00 г, 4,66 ммоль) розчиняли в ацетоні (23,3 мл), потім додавали 1,2-диброметан (6,85 мл, 79,0 ммоль) і карбонат калію (1,29 г, 9,32 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 60°C протягом 15 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлористоводневу кислоту при 0°C, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, водний шар відокремлювали за допомогою фазового сепаратора, органічний шар концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з

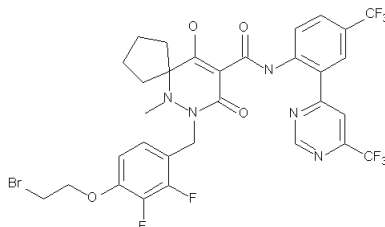
одержанням названої сполуки (3,19 г, 91 %).

[1311] LCMS:  $m/z$  749 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,58 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

<Довідковий приклад 109>

- 5 7-[[4-(2-Брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
[1312]



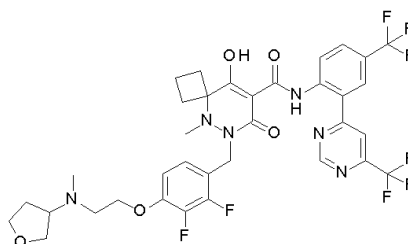
- 10 [1313] Названу сполуку синтезували з 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксибензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (приклад 332) таким же методом, як у довідковому прикладі 106.

[1314] LCMS:  $m/z$  764 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,62 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

- 15 <Приклад 338>

6-[[2,3-Дифтор-4-[2-[метил(оксолан-3-іл)аміно]етокси]-феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід  
[1315]



- 20 [1316] 6-[[4-(2-Брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід (10,0 мг, 13,0 мкмоль) і N-метилтетрагідрофуран-3-амін (2,70 мг, 27,0 мкмоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (100 мкл), потім додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (4,6 мкл, 27,0 мкмоль) і тетрабутиламонію йодид (0,5 мг, 1,33 мкмоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш розбавляли N, N-диметилформамідом (0,5 мл) і очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (8,0 мг, 78 %).

[1317] Умови очищення: ВЕРХ

- 30 Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

LCMS:  $m/z$  771 $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,31 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1318] <Приклади 339-380>

- 35 Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували різні аміни, що описані в літературі або виготовляються в промисловості, і проводили такі ж операції, як у прикладі 338. Потрібно зазначити, що якщо амін являв собою гідрохлорид, то амін безпосередньо не використовували в реакції, а використовували в реакції тільки після взаємодії з йодистоводневою кислотою (57 мас. %, 2 еквіваленти) і утворення відповідного гідройодиду.

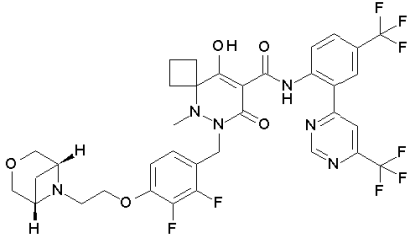
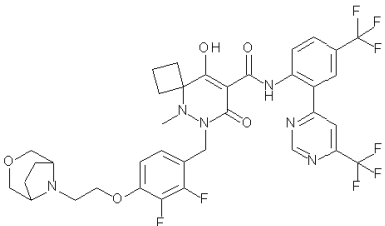
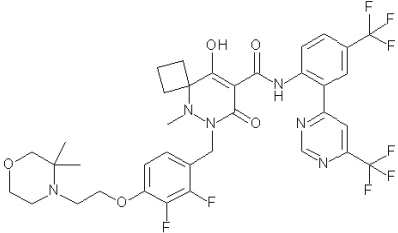
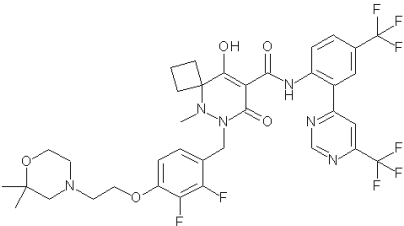
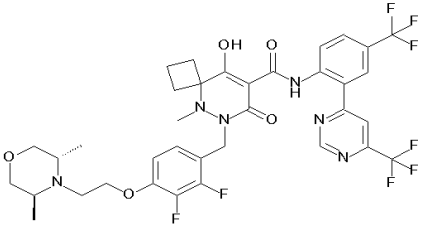
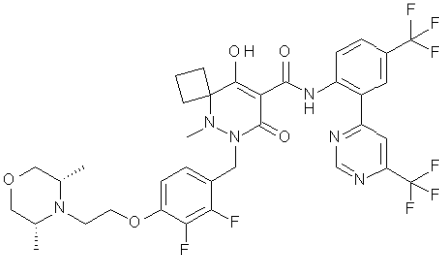
- 40 [1319] Умови очищення: ВЕРХ

Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

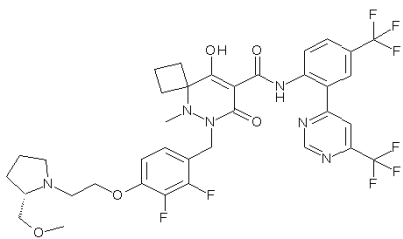
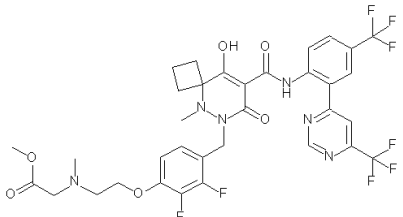
Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм, 100 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм).

[1320]

Таблиця 32-1

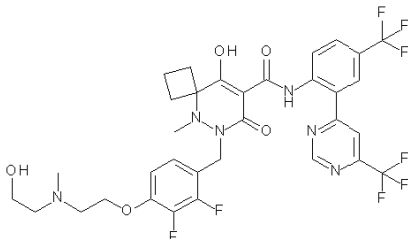
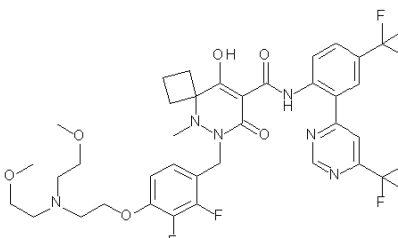
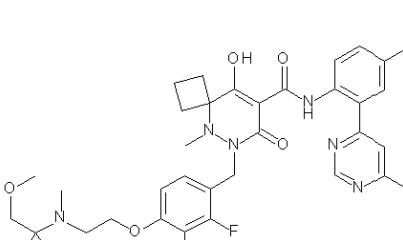
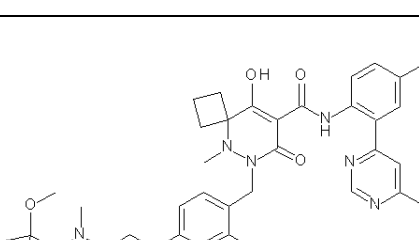
Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
339		SMD-TFA05	1,34	769
340		SMD-TFA05	1,34	783
341		SMD-TFA05	1,34	785
342		SMD-TFA05	1,35	785
343		SMD-TFA05	1,34	785
344		SMD-TFA05	1,35	785

Продовження таблиці 32-1

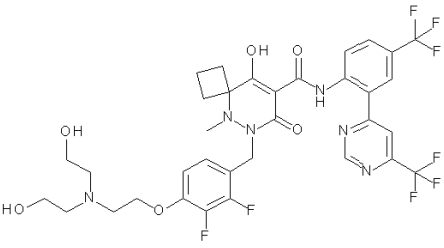
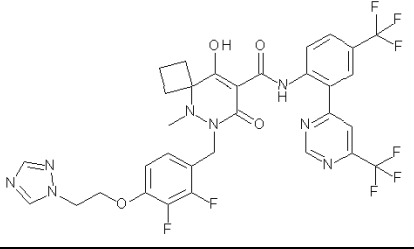
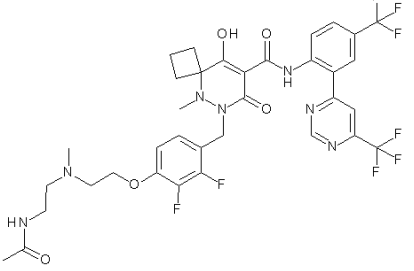
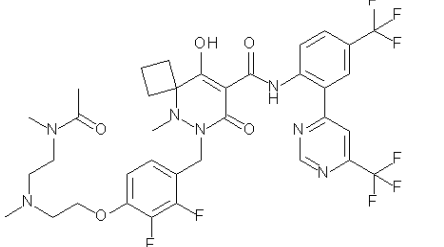
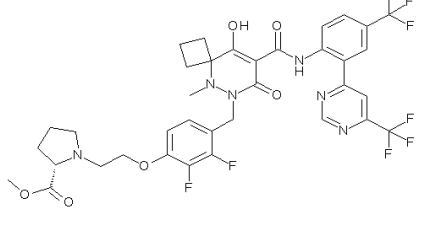
345		SMD-TFA05	1,37	785
346		SMD-TFA05	1,33	773

[1321]

Таблиця 32-2

347		SMD-TFA05	1,28	745
348		SMD-TFA05	1,37	803
349		SMD-TFA05	1,38	787
350		SMD-TFA05	1,38	787

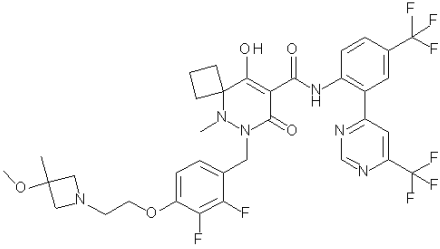
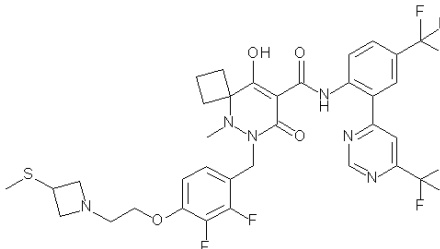
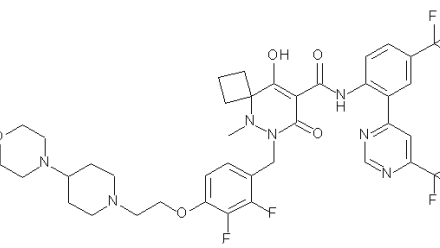
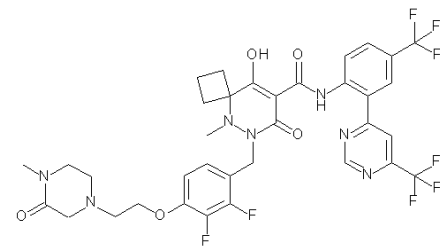
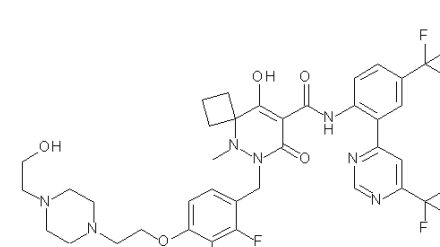
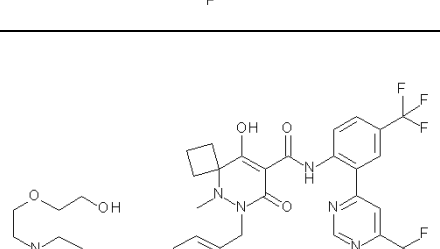
Продовження таблиці 32-2

351		SMD-TFA05	1,27	775
352		SMD-TFA05	1,51	739
353		SMD-TFA05	1,28	786
354		SMD-TFA05	1,31	800
355		SMD-TFA05	1,35	799

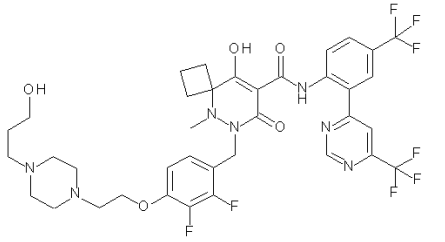
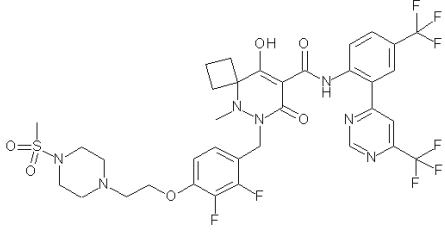
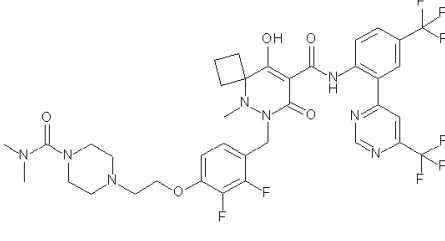


[1322]

Таблица 32-3

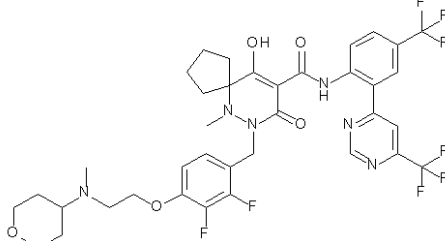
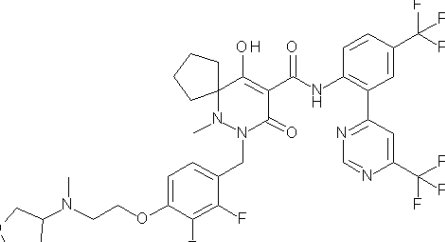
356		SMD-TFA05	1,35	771
357		SMD-TFA05	1,35	773
358		SMD-TFA05	1,16	840
359		SMD-TFA05	1,29	784
360		SMD-TFA05	1,22	800
361		SMD-TFA05	1,23	844

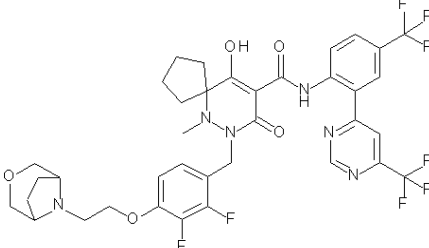
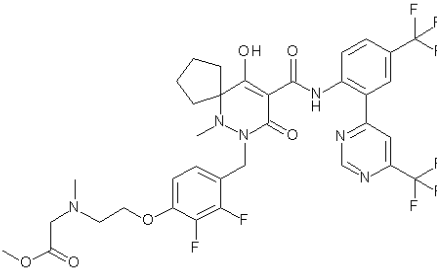
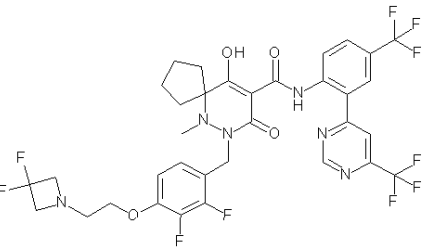
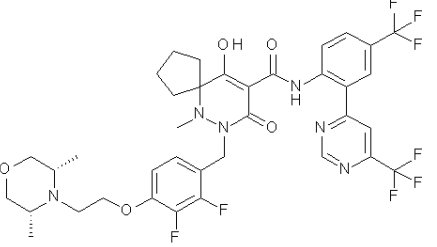
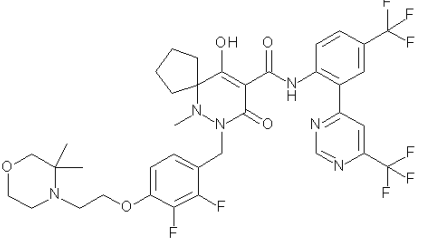
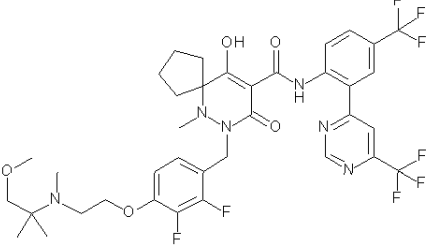
Продовження таблиці 32-3

362		SMD-TFA05	1,23	814
363		SMD-TFA05	1,31	834
364		SMD-TFA05	1,30	827

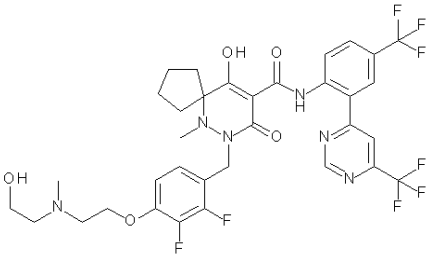
[1323]

Таблиця 32-4

365		SMD-TFA05	1,35	799
366		SMD-TFA05	1,34	785

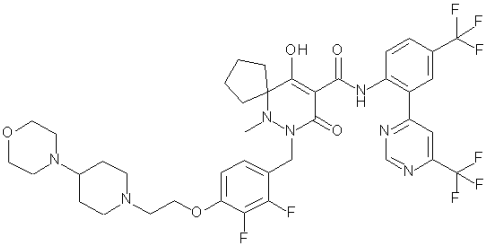
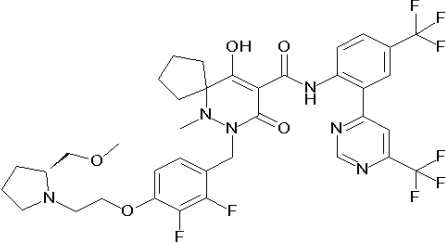
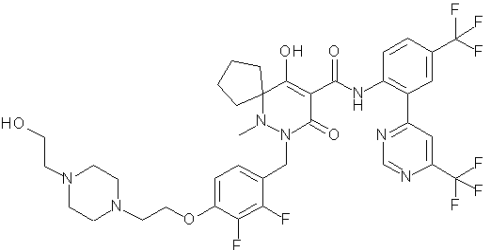
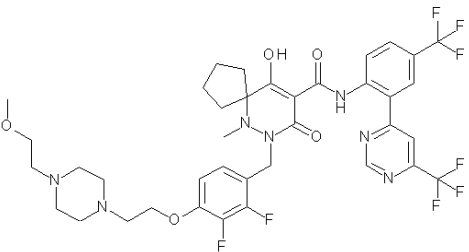
367		SMD-TFA05	1,36	797
368		SMD-TFA05	1,34	787
369		SMD-TFA05	1,39	777
370		SMD-TFA05	1,37	799
371		SMD-TFA05	1,36	799
372		SMD-TFA05	1,40	801

Продовження таблиці 32-4

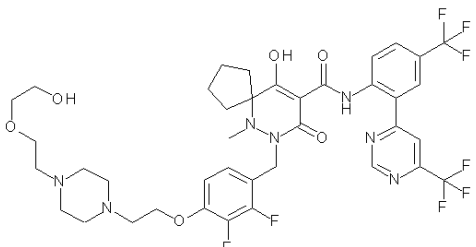
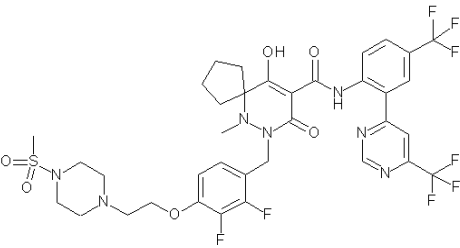
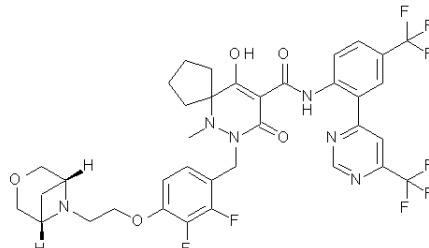
373		SMD-TFA05	1,31	759
-----	---	-----------	------	-----

[1324]

Таблиця 32-5

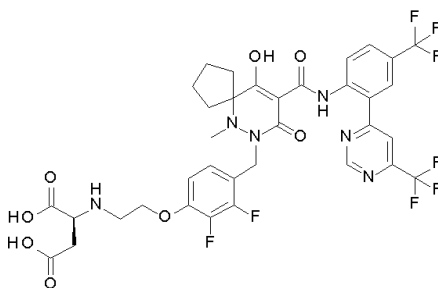
374		SMD-TFA05	1,19	854
375		SMD-TFA05	1,40	799
376		SMD-TFA05	1,25	814
377		SMD-TFA05	1,30	828

Продовження таблиці 32-5

378		SMD-TFA05	1,26	858
379		SMD-TFA05	1,34	848
380		SMD-TFA05	1,37	783

[1325] &lt;Приклад 381&gt;

- 5 (2S)-2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етиламіно]бутандіоат  
[1326]



- 10 [1327] L-аспартату диметилового ефіру гідрохлорид (142 мг, 0,72 ммоль) розчиняли в метанолі (1,00 мл), додавали йодистоводневу кислоту (57 мас. %, 95,0 мкл), і суміш перемішували протягом 1 хвилини. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали метанол і толуол для азеотропного видалення з одержанням L-аспартату диметилового ефіру гідройодиду у вигляді неочищеного продукту. Отриманий гідройодид аміну і
- 15 7-[[4-(2-брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (110 мг, 0,14 ммоль) (довідковий приклад 109) розчиняли в N, N-диметилформаміді (480 мкл), і потім додавали фосфат калію (92,0 мг, 0,43 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (5,3 мг, 14,0 мкмоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розбавляли тетрагідрофураном (480 мкл), додавали триметилсиланолат калію (92,0 мг, 0,72 ммоль), і суміш

перемішували при 50°C протягом 30 хвилин і при 70°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли мурашиною кислотою і водою й очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (71,5 мг, 61 %).

[1328] Умови очищення: ВЕРХ

5 Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

Колонка: YMC-Actus Triart C18 (100 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

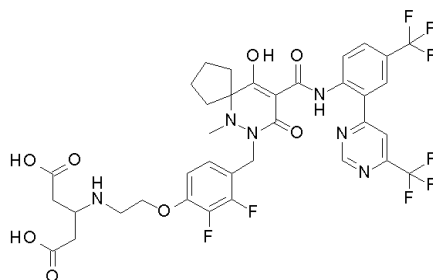
LCMS: m/z 817[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,32 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

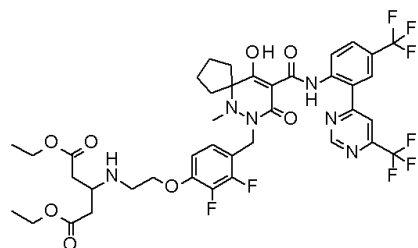
<Приклад 382>

10 3-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етиламіно]пентандіоат

[1329]



15 [1330] Перша стадія  
[1331]



[1332] Для синтезу діетил 3-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етиламіно]пентандіоату використовували як реагенти 7-[[4-(2-брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (довідковий приклад 109) і діетил 3-амінопентандіоат і проводили такі ж операції, як у прикладі 337.

[1333] Друга стадія

25 Діетил 3-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етиламіно]пентандіоат (48,0 мг, 54,0 мкмоль) розчиняли в тетрагідрофурані (200 мкл), додавали триметилсиланолат калію (34,7 мг, 0,27 ммоль), і суміш перемішували при 50°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли мурашиною кислотою і водою й очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (32,4 мг, 72 %).

[1334] Умови очищення: ВЕРХ

Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

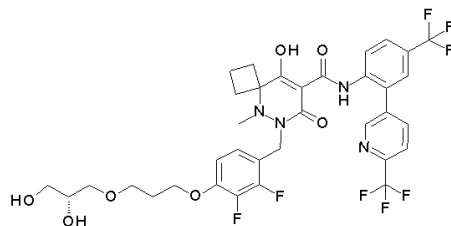
LCMS: m/z 831[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,32 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1335] <Приклад 383>

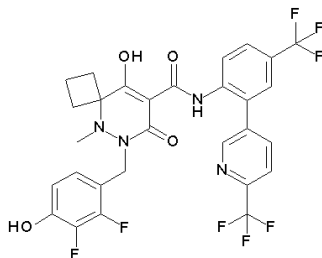
6-[[4-[3-[(2R)-2,3-Дигідроксипропокси]пропокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

[1336]



[1337] Перша стадія

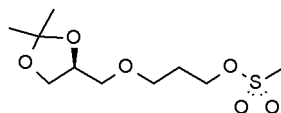
[1338]



- 5 [1339] Для синтезу 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піридин-3-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду використовували як реагенти 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір (довідковий приклад 106) і 4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]анілін (довідковий приклад 13) і проводили такі ж операції, як на третій стадії прикладу 149.

[1340] Друга стадія

[1341]



[1342] (S)-3-((2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-пропан-1-ол (300 мг, 1,58 ммоль) і триетиламін (0,33 мл, 2,37 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (7,88 мл), додавали метансульфонілхлорид (0,15 мл, 1,89 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім до реакційної суміші додавали 1N водний розчин гідрофосфату калію, і суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан) з одержанням 3-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]пропілметансульфонату (316 мг, 75 %).

[1343] LCMS: m/z 269[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 0,77 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1344] Третя стадія

6-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід (15,0 мг, 23,0 мкмоль) і 3-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]пропілметансульфонат (8,77 мг, 33,0 мкмоль) розчиняли в ацетонітрилі (117 мкл), додавали карбонат цезію (22,8 мг, 233 мкмоль), і суміш перемішували при 75°C протягом 1,5 години. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали водний розчин хлористоводневої кислоти (6N, 38,9 мкл, 233 мкмоль) і метанол (38,9 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 6N водний розчин гідроксиду натрію, і потім суміш фільтрували і концентрували, розбавляли N, N-диметилформамідом (0,5 мл) і очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (11,9 мг, 66 %).

[1345] Умови очищення: ВЕРХ

Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

Колонка: YMC-Actus Triart C18 (100 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

LCMS: m/z 775[M+H]<sup>+</sup>

[1346] Час утримування при ВЕРХ: 1,40 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1347] <Приклади 384-400>

- 5 Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували бромід (2-[2-(3-бромпропоксі)етоксі]оксану, 2-[2-(4-бромбутоксі)етоксі]оксану, 2-[2-(5-бромпентоксі)етоксі]оксану, 2-[3-(3-бромпропокси)пропоксі]оксану, 2-[3-(4-бромбутокси)-пропоксі]оксану, 2-[3-(5-бромпентокси)пропоксі]оксану, синтезовані таким же методом, як на першій стадії прикладу 147, шляхом використання спирту (2-(оксан-2-ілокси)етанол, 3-(оксан-2-ілокси)пропан-1-ол) і диброміду (1,3-дибромпропану, 1,4-дибромбутану, 1,5-дибромпентану), що описані в літературі або виготовляються промисловістю, і 3-[[4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]пропілметансульфонат (приклад 383), (S)-4-((4-бромбутокси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (довідковий приклад 74) і (S)-4-(((5-бромпентил)окси)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (довідковий приклад 78), 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід, синтезований таким же методом, як на першій стадії прикладу 383, шляхом використання 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру (приклад 332) і 4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]аніліну (довідковий приклад 13), 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду (приклад 383), 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду (довідковий приклад 107) або 7-(2,3-дифтор-4-гідроксибензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (приклад 332), і для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, проводили такі ж операції, як у прикладі 383.

[1348] Умови очищення: ВЕРХ

Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

- 30 Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм, 100 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

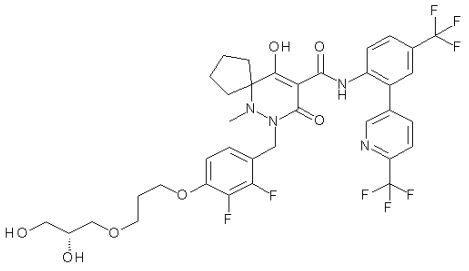
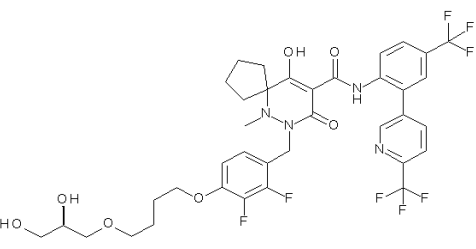
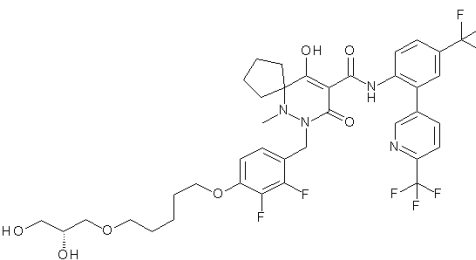
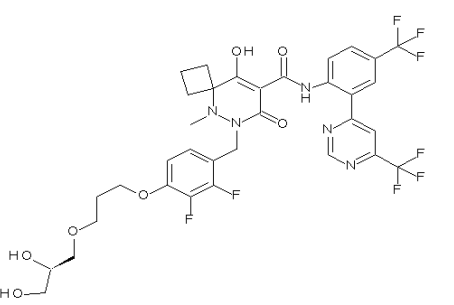
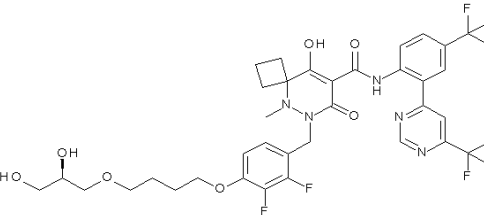
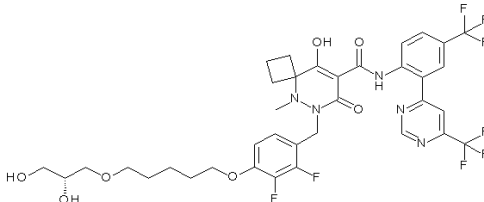
[1349]

Таблиця 33-1

Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
384		SMD-TFA05	1,51	789
385		SMD-TFA05	1,54	803



Продовження таблиці 33-1

386		SMD-TFA05	1,43	789
387		SMD-TFA05	1,54	803
388		SMD-TFA05	1,57	817
389		SMD-TFA05	1,50	776
390		SMD-TFA05	1,52	790
391		SMD-TFA05	1,55	804

Продовження таблиці 33-1

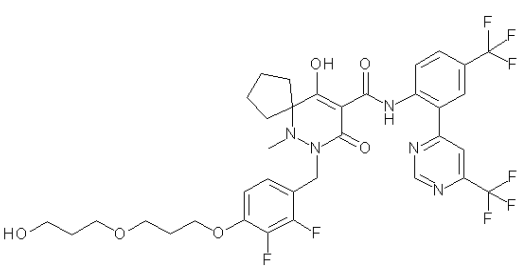
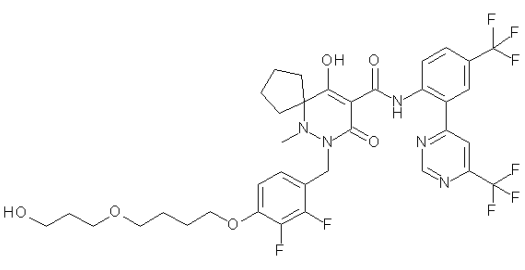
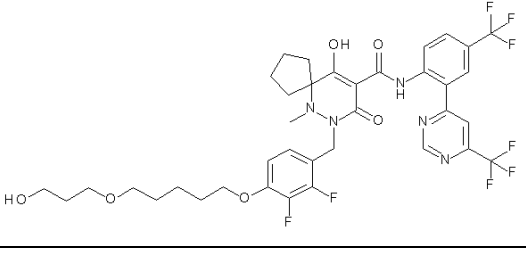
392		SMD-TFA05	1,52	790
-----	--	-----------	------	-----

[1350]

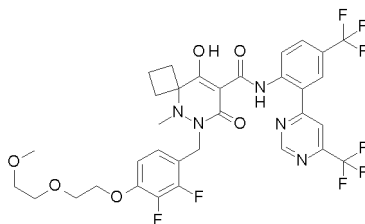
Таблиця 33-2

393		SMD-TFA05	1,55	804
394		SMD-TFA05	1,58	818
395		SMD-TFA05	1,63	760
396		SMD-TFA05	1,65	774
397		SMD-TFA05	1,68	788

Продовження таблиці 33-2

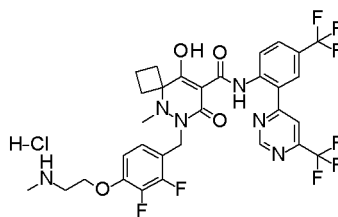
398		SMD-TFA05	1,66	774
399		SMD-TFA05	1,68	788
400		SMD-TFA05	1,57	802

[1351] <Приклад 401>  
 6-[[2,3-Дифтор-4-[2-(2-метоксіетоксі)етокси]феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід  
 5 [1352]



[1353] Названу сполуку синтезували з 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду (довідковий приклад 107) і 1-бром-2-(2-метоксіетоксі)етану таким же методом, як на третій стадії довідкового прикладу 383.

[1354] LCMS: m/z 746[M+H]<sup>+</sup>  
 Час утримування при ВЕРХ: 1,66 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)  
 <Приклад 402>  
 6-(2,3-Дифтор-4-(2-(метил(оксетан-3-іл)аміно)етокси)-бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід  
 Перша стадія  
 [1355]



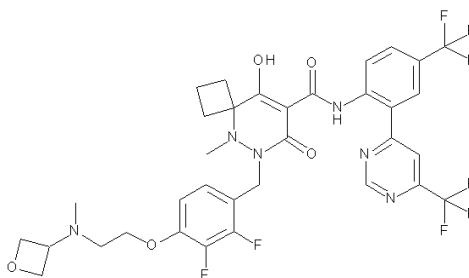
[1356] 6-(4-(2-Брометокси)-2,3-дифторбензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід (10,0 мг, 0,013 ммоль) (довідковий приклад 108) розчиняли в 1,3-диметил-2-імідазолідиноні (100 мкл), і потім додавали 2,0М розчин метиламіну в тетрагідрофурані (400 мкл, 0,800 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (4,6 мкл, 0,027 ммоль), потім тетрабутил-амонію йодид (0,5 мг, 0,001 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали розчин 0,5М хлористоводневої кислота-метанол (80 мкл, 0,040 ммоль), і додавали нормальний бутанол і толуол для азеотропного видалення з одержанням 6-(2,3-дифтор-4-(2-(метиламіно)етокси)бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)-феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду гідрохлориду у вигляді неочищеного продукту.

[1357] LCMS: m/z 701[M+H]<sup>+</sup>

[1358] Час утримування при ВЕРХ: 1,27 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1359] Друга стадія

[1360]



[1361] Неочищений продукт 6-(2,3-дифтор-4-(2-(метиламіно)етокси)бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду гідрохлориду розчиняли в 1,2-дихлоретані (0,5 мл), потім додавали оксетан-3-он (6,25 мкл, 0,104 ммоль), триацетоксиборгідрид натрію (16,5 мг, 0,078 ммоль) і оцтову кислоту (10 мкл, 0,175 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали додаткові кількості оксетан-3-ону (6,25 мкл, 0,104 ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (16,5 мг, 0,078 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували і розбавляли N, N-диметилформамідом, очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (3,8 мг, вихід за дві стадії 39 %).

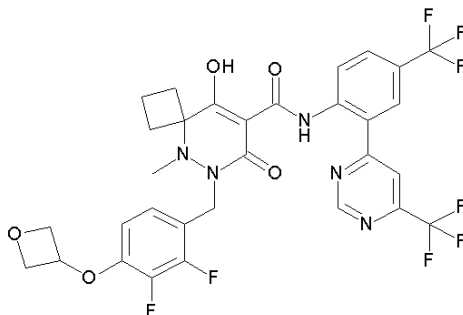
[1362] LCMS: m/z 757[M+H]<sup>+</sup>

[1363] Час утримування при ВЕРХ: 1,25 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1364] <Приклад 403>

6-(2,3-Дифтор-4-(оксетан-3-ілокси)бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

[1365]



[1366] 6-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід (довідковий приклад 107) розчиняли в ацетонітрилі (200 мкл), потім додавали оксетан-3-іл 4-метилбензолсульфонат (14,2 мг, 0,062 ммоль) і карбонат цезію (30,4 мг, 0,093 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Потім реакційну суміш N, N-диметилформамідом і водою, очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (14,1 мг, 65 %).

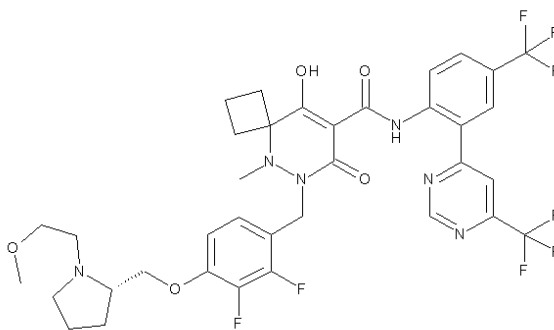
[1367] LCMS: m/z 700[M+H]<sup>+</sup>

[1368] Час утримання при ВЕРХ: 1,62 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1369] <Приклад 404>

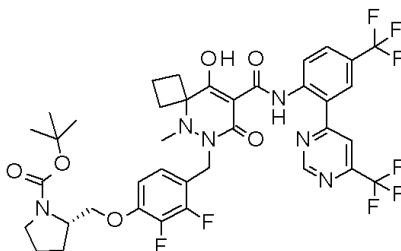
6-[[2,3-Дифтор-4-[[2S)-1-(2-метоксіетил)піролідин-2-іл]метокси]феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

[1370]



[1371] Перша стадія

[1372]



[1373] 6-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід (довідковий приклад 107) (100 мг, 0,16 ммоль) і (S)-третбутил 2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат (62,6 мг, 0,31 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (311 мкл), потім додавали N, N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамід (53,5 мг, 0,31 ммоль), і суміш перемішували при 70°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням третбутил (2S)-2-[[2,3-дифтор-4-[[9-гідрокси-5-метил-7-оксо-8-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-

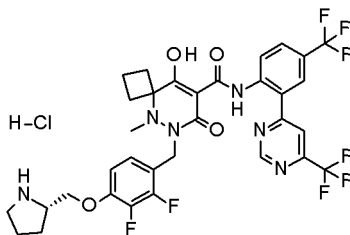
8-ен-6-іл]метил]фенокси]метил]піролідін-1-карбоксилату (115 мг, 90 %).

[1374] LCMS: m/z 827[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,68 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1375] Друга стадія

[1376]



[1377] Хлористоводневу кислоту (діоксаний розчин, 4N, 1,00 мл, 4,00 ммоль) додавали до третбутил (2S)-2-[2,3-дифтор-4-[9-гідрокси-5-метил-7-оксо-8-[4-(трифторметил)-2-[6-

(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-5,6-діазаспіро[3.5]-нон-8-ен-6-

іл]метил]фенокси]метил]піролідін-1-карбоксилат (104 мг, 0,13 ммоль), і суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували при

зниженому тиску, додавали толуол для азеотропного видалення з одержанням (S)-6-(2,3-

дифтор-4-(піролідін-2-ілметокси)-бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-

(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду гідрохлориду

(96 мг, 100 %).

[1378] LCMS: m/z 727[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,27 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

### Третя стадія

(S)-6-(2,3-Дифтор-4-(піролідин-2-ілметокси)бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-

(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)-піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-

карбоксаміду гідрохлорид (10,0 мг, 13,0 мкмоль) і 1-бром-2-метоксіетан (3,64 мг, 26,0 мкмоль)

розчиняли в N, N-диметилформаміді (100 мкл), потім додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-

амін (6,9 мкл, 39,0 мкмоль) і тетрабутиламонію йодид (0,5 мг, 1,31 мкмоль), і суміш

перемішували при 80°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш розбавляли N, N-

диметилформамідом (0,5 мл) і очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки

(3,2 мг, 31 %).

[1379] Умови очищення: ВЕРХ

Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

LCMS: m/z 785[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,32 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

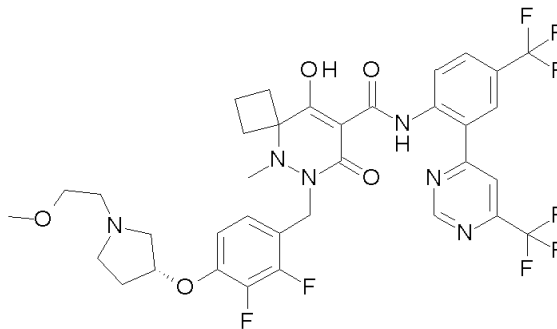
<Приклад 405>

6-[[2,3-Дифтор-4-[(3R)-1-(2-метоксіетил)піролідин-3-іл]оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-

7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро-[3.5]нон-8-

ен-8-карбоксамід

[1380]



[1381] Названу сполуку синтезували з 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-

метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро-

[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду (довідковий приклад 107) і (S)-третбутил 3-гідроксипіролідін-1-

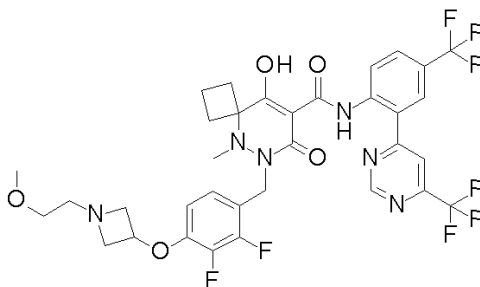
карбоксилату таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 404.

[1382] LCMS:  $m/z$  771[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,30 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

<Приклад 406>

- 5 6-[[2,3-Дифтор-4-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід  
[1383]



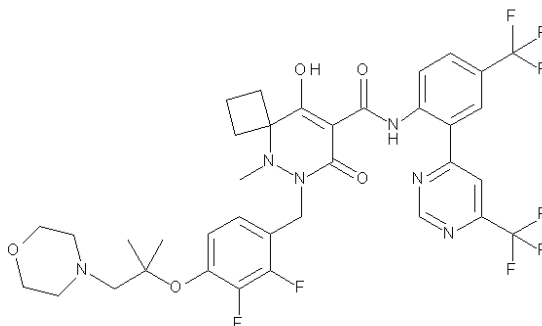
- 10 [1384] Названу сполуку синтезували з 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду (довідковий приклад 107) і третбутил 3-гідроксіазетидин-1-карбоксилату таким же методом, як на першій - третій стадіях прикладу 404.

[1385] LCMS:  $m/z$  756[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,33 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

<Приклад 407>

- 15 6-[[2,3-Дифтор-4-(2-метил-1-морфолін-4-ілпропан-2-іл)оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід  
20 [1386]



- [1387] Тетрагідрофурановий розчин (1M) (0,109 мл, 0,109 ммоль) триметилфосфіну додавали протягом 30 секунд до розчину 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду (10 мг, 0,016 ммоль), 2-метил-2-морфолінопропан-1-олу (17 мг, 0,106 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметилазодикарбоксаміду (18,7 мг, 0,106 ммоль) у тетрагідрофурані (0,3 мл) при нагріванні до 60°C. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, продували через неї азот для видалення розчинника. Залишок розчиняли в диметилформаміді і мурашиній кислоті й очищували за допомогою ВЕРХ (0,1 % мурашина кислота вода/0,1 % мурашина кислота ацетонітрил) з одержанням названої сполуки (4,3 мг, 34 %).

[1388] LCMS:  $m/z$  785[M+H]<sup>+</sup>

[1389] Час утримування при ВЕРХ: 1,30 хвилини (SMD-TFA05)

[1390] <Приклади 408-411>

- 35 Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні алкілові спирти і проводили такі ж операції, як у прикладі 407.

[1391]

Таблиця 34

Приклад №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
408		SMD-TFA05	1,30	771
409		SMD-TFA05	1,31	742
410		SMD-TFA05	1,33	756
411		SMD-TFA05	1,30	741

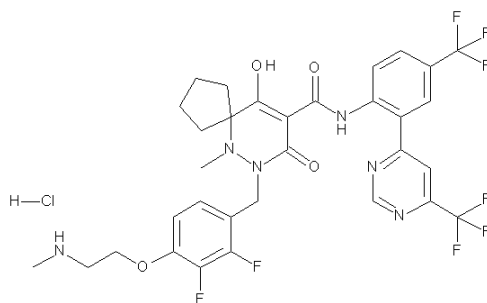
[1392] <Приклад 412>

7-(2,3-Дифтор-4-(2-(метил(оксетан-3-іл)аміно)етокси)-бензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-  
5 (4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-  
карбоксамід

### Перша стадія

[1393]





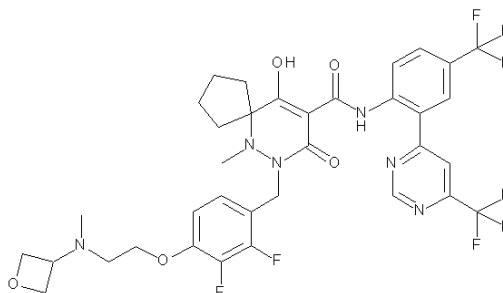
[1394] Для одержання неочищеного продукту 7-(2,3-дифтор-4-(2-(метиламіно)етокси)бензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід гідрохлориду використовували 7-[[4-(2-брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)-піримідин-4-іл)-феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (20,0 мг, 0,026 ммоль) (довідковий приклад 109) і проводили такі ж операції, як на першій стадії прикладу 402.

[1395] LCMS:  $m/z$  715 $[M+H]^+$

[1396] Час утримування при ВЕРХ: 1,29 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1397] Друга стадія

[1398]



[1399] Для одержання названої сполуки (11,3 мг, вихід за дві стадії 56 %) використовували 7-(2,3-дифтор-4-(2-(метиламіно)етокси)бензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду гідрохлорид і проводили такі ж операції, як на другій стадії прикладу 402.

[1400] LCMS:  $m/z$  771  $[M+H]^+$

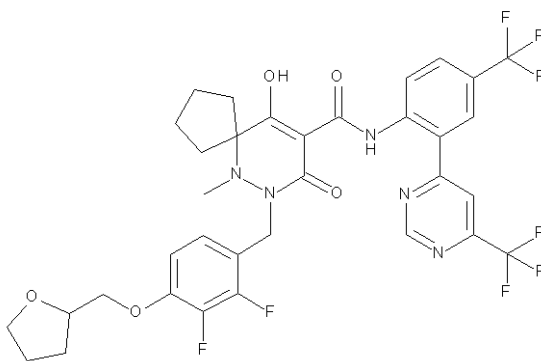
[1401] Час утримування при ВЕРХ: 1,19 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1402] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12,72 (1H, c), 9,59 (1H, c), 8,56 (1H, c), 8,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,24 (1H, c), 7,97 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,16 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,04 (1H, т, J=7,6 Гц), 5,07 (1H, д, J=13,7 Гц), 4,52 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,41 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,16 (3H, т, J=5,4 Гц), 3,66 (1H, кв., J=6,5 Гц), 2,67 (2H, т, J=5,4 Гц), 2,46 (3H, c), 2,18 (3H, c), 2,01 (1H, м), 1,59 (3H, м), 1,27 (3H, м), 1,07 (1H, м).

[1403] <Приклад 413>

6-[[2,3-Дифтор-4-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

[1404]



[1405] Названу сполуку синтезували з 6-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксаміду (довідковий приклад 107) і 2-(хлорметил)тетрагідрофурану таким же методом, як на третій стадії прикладу 383.

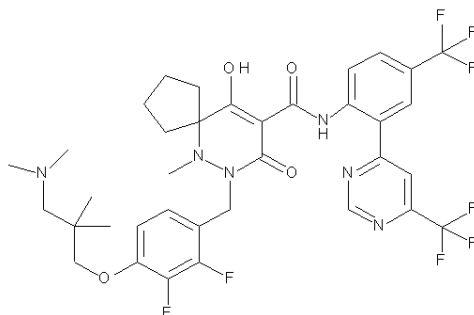
[1406] LCMS:  $m/z$  742[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,61 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

<Приклад 414>

7-(4-(3-(Диметиламіно)-2,2-диметилпропокс)-2,3-дифторбензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

[1407]



[1408] Названу сполуку синтезували з 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду і 3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропан-1-олу таким же методом, як у прикладі 407.

[1409] LCMS:  $m/z$  771[M+H]<sup>+</sup>

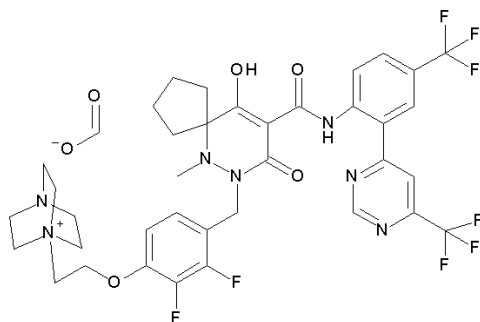
[1410] Час утримування при ВЕРХ: 1,25 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1411] <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,47 (1H, c), 12,87 (1H, c), 9,60 (1H, c), 8,47 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,95 (1H, c), 7,93 (1H, c), 7,79 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,99 (1H, m), 6,72 (1H, m), 5,04 (1H, d, J=14,4 Гц), 4,4,19 (1H, d, J=14,4 Гц), 3,80 (2H, c), 2,48 (3H, c), 2,43-2,36 (8H, m), 1,85-1,32 (10H, m), 1,02 (6H, c).

[1412] <Приклад 415>

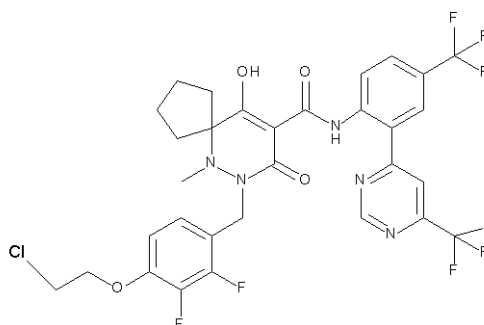
1-(2-(2,3-Дифтор-4-((10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-((4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-карбамоїл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл)метил)феноксі)етил)-1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан-1-ію форміат

[1413]



[1414] Перша стадія

[1415]



- 5 [1416] Розчин 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру, 4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аніліну (100 мг, 0,152 ммоль), 1,2-дихлоретану (151 мг, 1,52 ммоль) і карбонату калію (42 мг, 0,304 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,01 мл) нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді і мурашиній кислоті, і
- 10 реакційну суміш очищували колонковою хроматографією на силікагелі з оберненою фазою C-18 (0,1 % мурашина кислота вода/0,1 % мурашина кислота ацетонітрил) з одержанням 7-(4-(2-хлоретокси)-2,3-дифторбензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (91 мг, 83 %).

[1417] LCMS:  $m/z$  720[M+H]<sup>+</sup>

- 15 [1418] Час утримування при ВЕРХ: 1,697 хвилини (SMD-TFA05)

[1419] Друга стадія

- Розчин 7-(4-(2-хлоретокси)-2,3-дифторбензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (93 мг, 0,126 ммоль), 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану (142 мг, 1,26 ммоль) і карбонату калію (175 мг, 1,26 ммоль) в ацетоні (3,16 мл) перемішували при 60°C протягом 4 днів. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, продували через неї газоподібний азот для видалення розчинника. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді і мурашиній кислоті й очищували за допомогою ВЕРХ (0,1 % мурашина кислота вода/0,1 % мурашина кислота ацетонітрил) з одержанням названої сполуки (78 мг, 73 %).

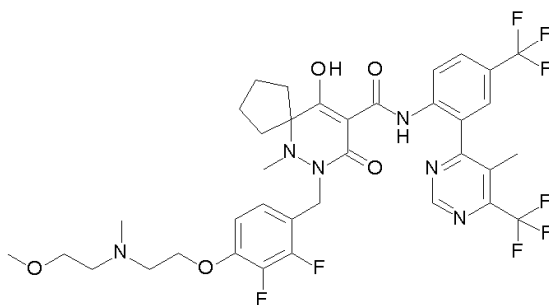
- 25 [1420] LCMS:  $m/z$  796[M]<sup>+</sup>

[1421] Час утримування при ВЕРХ: 1,05 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

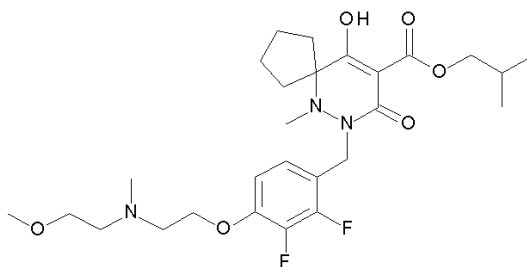
[1422] &lt;Приклад 416&gt;

- 30 6-[[2,3-Дифтор-4-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід

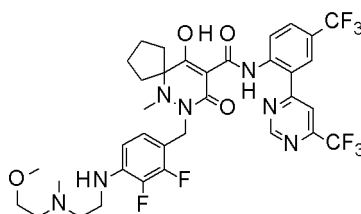
[1423]



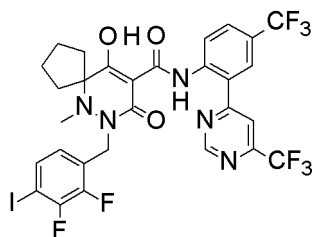
[1424] Перша стадія  
[1425]



- 5 [1426] 7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір синтезували з метил 11-[[E)-[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]метиліденаміно]метиламіно]-циклопентан-1-карбоксилату гідрохлориду (довідковий приклад 105) таким же методом, як на четвертій стадії прикладу 237.
- 10 [1427] LCMS:  $m/z$  540 $[M+H]^+$   
Час утримування при ВЕРХ: 1,11 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)  
[1428] Друга стадія  
Названу сполуку синтезували з 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метилпропілового ефіру і 2-(5-метил-6-(трифторметил)піримідин-4-іл)-4-(трифторметил)аніліну (довідковий приклад 96) таким же методом, як на п'ятій стадії прикладу 237.
- 15 [1429] LCMS:  $m/z$  787 $[M+H]^+$   
Час утримування при ВЕРХ: 1,41 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)  
[1430] <Приклад 417>  
7-(2,3-Дифтор-4-((2-((2-метоксіетил)(метил)аміно)етил)-аміно)бензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід
- 20 [1431]
- 25

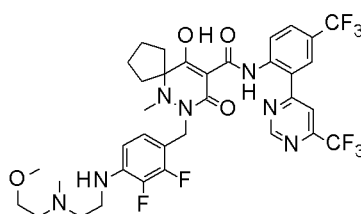


[1432] Перша стадія  
[1433]



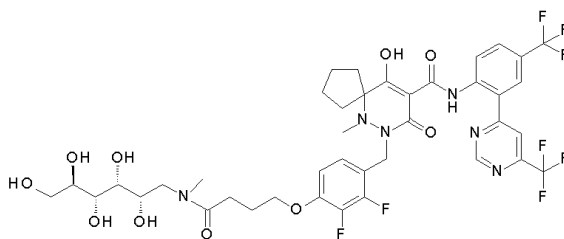
[1434] Для синтезу названої сполуки (2,69 г, вихід за три стадії 69 %) використовували 2,3-дифтор-4-йодбензальдегід і метил 1-(метиламіно)циклопентанкарбоксилату гідрохлорид і проводили такі ж операції, як на третій - п'ятій стадіях прикладу 13.

- 5 [1435] LCMS:  $m/z$  768[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 0,99 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA50)  
[1436] Друга стадія  
[1437]



- 10 [1438] Диметилсульфоксид (1,07 мл) додавали до суміші 7-(2,3-дифтор-4-йодбензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (205 мг, 0,267 ммоль), йодиду міді(I) (10,2 мг, 0,053 ммоль), 2-((2,6-диметилфеніл)аміно)-2-оксоацетату (20,6 мг, 0,107 ммоль), фосфату калію (284 мг, 1,336 ммоль) і N1-(2-метоксіетил)-N1-метилетан-1,2-діаміну (70,6 мг, 0,534 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 90°C протягом 5 годин. До реакційної суміші додавали водний аміак, і суміш екстрагували етилацетатом. Залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (210 мг, 95 %).

- [1439] LCMS:  $m/z$  772[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 0,83 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)  
20 [1440] <Приклад 418>  
7-[[2,3-Дифтор-4-[4-[метил-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-пента-гідроксигексил]аміно]-4-оксобутоксифеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
[1441]



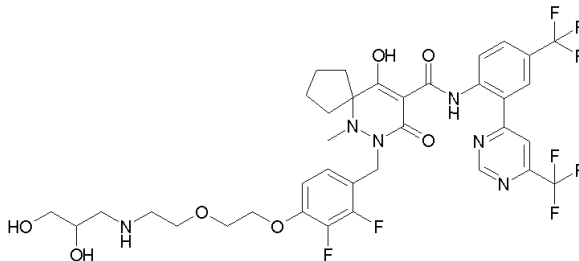
- 25 [1442] 4-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксифеніл]-бутаноат (40 мг, 0,054 ммоль) (приклад 332) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1 мл), потім додавали (2R, 3R, 4R, 5S)-6-(метиламіно)гексан-1,2,3,4,5-пентол (31,5 мг, 0,161 ммоль), НАТУ (40,9 мг, 0,108 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (20,86 мг, 0,161 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. До реакційної суміші додавали воду (0,2 мл) і очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (32 мг, 65 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

- 35 [1443] LCMS:  $m/z$  921[M+H]<sup>+</sup>

[1444] Час утримування при ВЕРХ: 1,01 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1445] <Приклад 419>

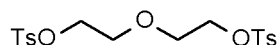
7-[[4-[2-[2-(2,3-Дигідроксипропіламіно)етоксі]етокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро-  
5 [4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
[1446]



[1447] Перша стадія

2-[2-(4-Метилфеніл)сульфонілоксіетоксі]етил 4-метилбензол-сульфонат

10 [1448]



[1449] 2,2'-Оксидіетанол (200 мг, 1,9 ммоль) і триетиламін (572 мг, 5,65 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл), потім додавали тозилхлорид (898 мг, 4,7 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш очищували хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат = 2:1) з одержанням названої сполуки (620 мг, 79 %) у формі кристалів у вигляді білих пластинок.

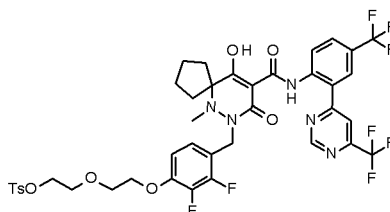
[1450] LCMS: m/z 415[M+H]<sup>+</sup>

[1451] Час утримування при ВЕРХ: 0,88 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1452] Друга стадія

20 2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етоксі]етил 4-метилбензолсульфонат

[1453]



25 [1454] 7-[(2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (100 мг, 0,152 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (5 мл), потім додавали оксидіс(етан-2,1-дііл)біс(4-метилбензолсульфонат), отриманий на першій стадії (252 мг, 0,61 ммоль), і карбонат цезію (49,6 мг, 0,152 ммоль), і суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (115 мг, 84 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

[1455] LCMS: m/z 900[M+H]<sup>+</sup>

[1456] Час утримування при ВЕРХ: 1,25 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1457] Третя стадія

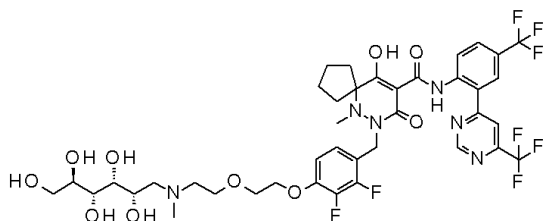
35 2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етоксі]етил 4-метилбензолсульфонат, отриманий на другій стадії (30 мг, 0,033 ммоль), і 3-амінопропан-1,2-діол (9,11 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (1 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 5 годин. Реакційну суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (18 мг, 66 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

[1458] LCMS:  $m/z$  819 $[M+H]^+$

[1459] Час утримування при ВЕРХ: 0,82 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1460] <Приклад 420>

- 5 7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-[метил-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]етоксі]етоксі]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
[1461]



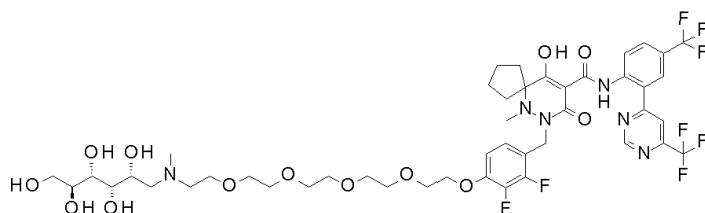
- 10 [1462] Для синтезу названої сполуки використовували (2R, 3R, 4R, 5S)-6-(метиламіно)гексан-1,2,3,4,5-пентол як вихідну сировину і проводили такі ж операції, як у прикладі 419.

[1463] LCMS:  $m/z$  923 $[M+H]^+$

[1464] Час утримування при ВЕРХ: 0,79 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

- 15 [1465] <Приклад 421>

7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-[2-[2-[метил-[(2R, 3S, 4S, 5S)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]етоксі]етоксі]етоксі]-етоксі]етоксі]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
[1466]



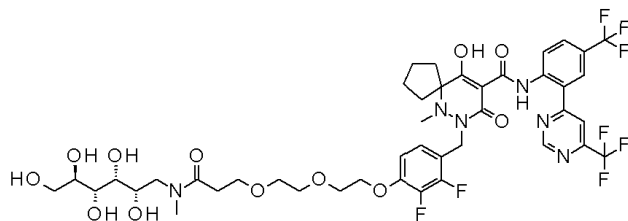
[1467] Для синтезу названої сполуки використовували 2-[2-[2-(2-гідроксіетоксі)етоксі]етоксі]етоксі]етанол як вихідну сировину і проводили такі ж операції, як у прикладі 419.

- 25 [1468] LCMS:  $m/z$  1055 $[M+H]^+$

[1469] Час утримування при ВЕРХ: 0,81 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1470] <Приклад 422>

- 30 7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-[3-метил-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]-3-оксопропоксі]етоксі]етоксі]феніл]-метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
[1471]



[1472] Перша стадія

Третбутил 3-[2-[2-(2-гідроксіетоксі)етоксі]етоксі]пропаноат

- 35 [1473]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,68-3,65 (4H, м), 3,62-3,55 (10H, м), 2,47 (2H, т, J=6,4 Гц), 1,44 (9H, с).

третбутил 3-[2-[2-[2-(4-метилфеніл)сульфонілоксиетоксі]-етоксі]етокси]пропаноат

CC(C)(C)OC(=O)OCCOCCOCCOCCOCCOS(=O)(=O)c1ccc(C)cc1

[1479] Час утримування при ВЕРХ: 0,90 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

Третбутил 3-[2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]-феноксі]етоксі]етокси]пропаноат

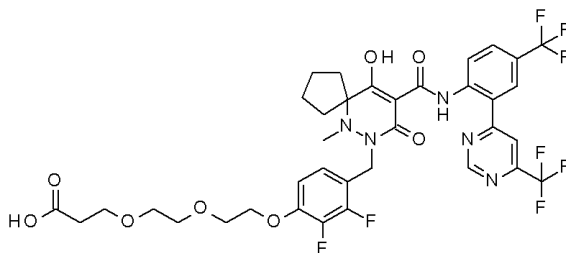
CC(C)(C)OC(=O)CCOCCOCCOC1=CC=C(C=C1F)CNC2C(=O)C(O)C3CCCC3N2C(=O)NC4=CC=C(C=C4C5=CC=CC=C5C6=CC(F)(F)C(F)(F)C6)C(F)(F)F

[1483] LCMS: m/z 874[M+H]<sup>+</sup>

3-[2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етоксі]етокси]пропаноат

[1486]





[1487] Третбутил 3-[2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]-феноксі]етоксі]етокси]пропаноат (100 мг, 0,114 ммоль) розчиняли в дихлорметані (2 мл) і додавали TFA (0,54 мл) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрували для відгону TFA. Отриманий залишок безпосередньо використовували для наступної реакції.

[1488] LCMS:  $m/z$  818 $[M+H]^+$

[1489] Час утримування при ВЕРХ: 1,15 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1490] П'ята стадія

3-[2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етоксі]етокси]пропаноат (40 мг, 0,05 ммоль), 3-амінопропан-1,2-діол (9 мг, 0,1 моль), і HATU (37,2 мг, 0,1 моль) розчиняли в DMF (1 мл), потім додавали діізопропілетиламін (12,6 мг, 0,1 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. До реакційної суміші додавали воду (0,1 мл) і очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (18 мг, 41 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

[1491] LCMS:  $m/z$  995 $[M+H]^+$

[1492] Час утримування при ВЕРХ: 1,01 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1493] <Приклади 423 і 424>

Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували шляхом проведення таких же стадій, як у прикладі 422, використовуючи 2-[2-(2-гідроксіетоксі)етоксі]етанол як вихідний матеріал.

[1494]

Таблиця 35

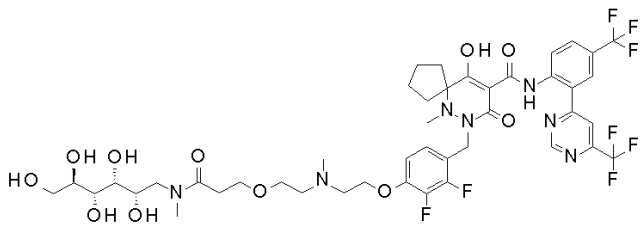
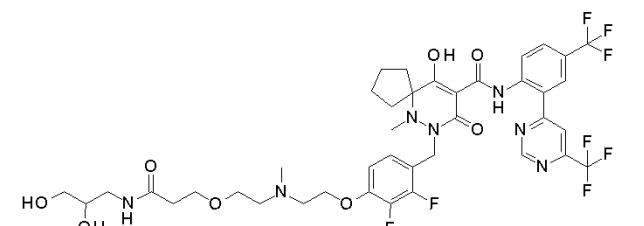
Приклад №	Структурна формула	LCMS Умови проведення аналізу	Час утриму- вання (хв)	$m/z$ $[M+H]^+$
423		SQD-FA05	1,02	1039
424		SQD-FA05	1,06	935

[1495] <Приклади 425 і 426>

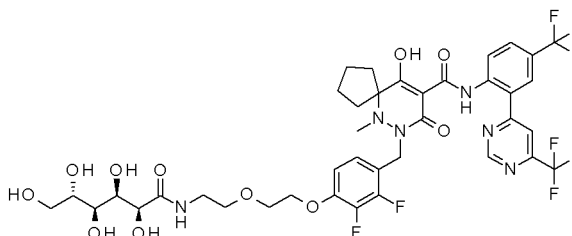
Сполуки, описані в наступній таблиці, синтезували шляхом проведення таких же стадій, як у прикладі 422, використовуючи 2-[2-(2-гідроксіетил(метил)аміно)етанол як вихідний матеріал.

[1496]

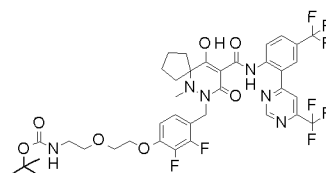
Таблиця 36

Приклад №	Структурна формула	LCMS Умови проведення аналізу	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
425		SQD-FA05	0,77	1008
426		SQD-FA05	0,78	904

- [1497] <Приклад 427>  
 7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-[[2S, 3R, 4S, 5S)-2,3,4,5,6-пента-гідроксигексаноїл]аміно]етоксі]етоксі]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
 [1498]



- [1499] Перша стадія  
 Третбутил N-[2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]-феноксі]етоксі]етил]карбамат  
 [1500]



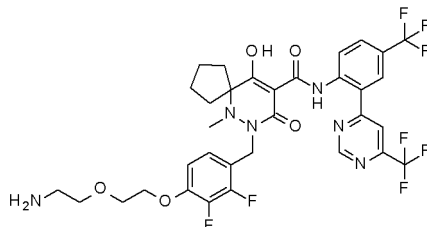
- [1501] Третбутил N-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]карбамат (28 мг, 0,137 ммоль), 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (30 мг, 0,046 ммоль) і TMAD (15,7 мг, 0,091 ммоль) розчиняли в THF (1 мл), потім додавали трибутилфосфін (18,5 мг, 0,091 ммоль). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, концентрували, і залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (28 мг, 74 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.  
 LCMS: m/z 845[M+H]<sup>+</sup>

[1502] Час утримування при ВЕРХ: 1,25 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1503] Друга стадія

7-[[4-[2-(2-Аміноетокси)етокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

[1504]



[1505] Третбутил N-[2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]-феноксі]етоксі]етил]карбамат (30 мг, 0,036 ммоль) розчиняли в етилацетаті (0,3 мл), потім додавали 4N-HCl етилацетат (1 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш концентрували, і отриманий залишок використовували для наступної реакції без очищення.

[1506] LCMS: m/z 745[M+H]<sup>+</sup>

[1507] Час утримування при ВЕРХ: 0,81 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1508] Третя стадія

7-[[4-[2-(2-Аміноетокси)етокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (42 мг, 0,054 ммоль) і (3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)оксан-2-он (19,2 мг, 0,108 ммоль) розчиняли в метанолі (1 мл) і перемішували в герметизованій пробірці при 70°C протягом 20 годин. До реакційної суміші додавали воду (0,1 мл) і очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (30 мг, 61 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

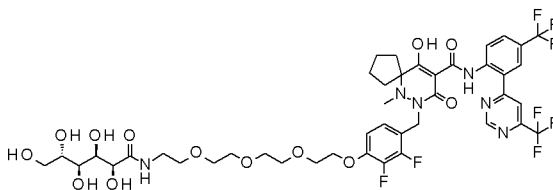
[1509] LCMS: m/z 923[M+H]<sup>+</sup>

[1510] Час утримування при ВЕРХ: 1,00 хвилина (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1511] <Приклад 428>

7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-[2-[[2S, 3R, 4S, 5S)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексаноїл]аміно]етоксі]етоксі]етокси]феніл]-метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

[1512]



[1513] Названу сполуку синтезували шляхом проведення таких же стадій, як у прикладі 427, використовуючи третбутил N-[2-[2-[2-(2-гідроксіетоксі)етоксі]етил]карбамат як вихідний матеріал.

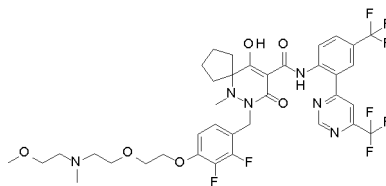
[1514] LCMS: m/z 1011[M+H]<sup>+</sup>

[1515] Час утримування при ВЕРХ: 1,01 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1516] <Приклад 429>

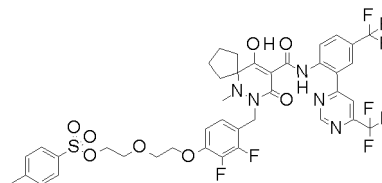
7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етоксі]-етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

[1517]



[1518] Перша стадія

[1519]



- 5 [1520] 2-[2-(4-Метилфеніл)сульфонілоксіетоксі]етил 4-метил-бензолсульфонат (79 мг, 0,192 ммоль) і карбонат цезію (15,6 мг, 0,048 ммоль) додавали до розчину 7-[(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (друга стадія прикладу 332) (31,5 мг, 0,048 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин. Потім реакцію завершували, реакційну суміш нейтралізовували мурашиною кислотою, і реакційну суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням 2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етоксі]етил 4-метилбензолсульфонату (35,9 мг, 83 %).
- 10 [1521] LCMS:  $m/z$  900[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 1,73 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)
- 15 [1522] Друга стадія  
2-Метокси-N-метилетанамін (0,043 мл, 0,399 ммоль) додавали до розчину 2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етоксі]етил 4-метилбензолсульфонату (35,9 мг, 0,04 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 6 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 з одержанням названої сполуки (22,3 мг, 68 %).
- 20 [1523] LCMS:  $m/z$  817[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 1,43 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)
- 25 [1524] <Приклади 430-434>  
Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідні алкілюючі реагенти і виготовлені промисловістю аміни, проводили такі ж операції, як у прикладі 429.
- [1525]

Таблиця 37

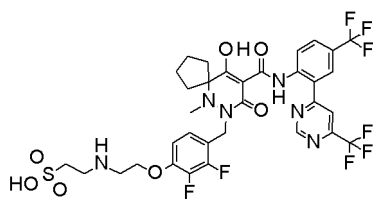
Пр. №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу	Час утримування (хв)	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
430		SMD-TFA05	1,45	861

431		SMD-TFA05	1,46	905
432		SMD-TFA05	1,46	949
433		SQD-FA05	0,79	923
434		SQD-FA05	0,81	1055

[1526] &lt;Приклад 435&gt;

2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етиламіно]етан-сульфонова кислота

[1527]



[1528] 7-[[4-(2-Брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (20 мг, 26,0 мкмоль) (довідковий приклад 109) розчиняли в N, N-диметилформаміді (200 мкл), потім додавали фосфат калію (27,8 мг, 0,13 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (1,0 мг, 2,6 мкмоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Потім реакційну суміш розбавляли мурашиною кислотою і водою і фільтрували, очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (8,0 мг, 38 %).

[1529] Умови очищення: ВЕРХ

Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

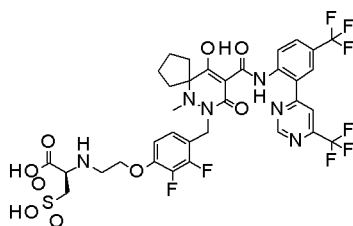
LCMS: m/z 809,1[M+H]<sup>+</sup>

Час утримання при ВЕРХ: 1,32 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

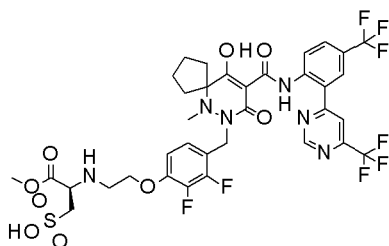
[1530] &lt;Приклад 436&gt;

2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-

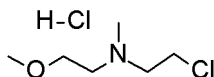
іл]метил]феноксі]етиламіно]етан-сульфонова кислота  
[1531]



- 5 [1532] Перша стадія  
(2R)-2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етиламіно]-3-метоксі-3-оксопропан-1-сульфонова кислота  
[1533]



- 10 [1534] (2R)-2-[2-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]-етиламіно]-3-метоксі-3-оксопропан-1-сульфонову кислоту синтезували із 7-[[4-(2-брометокси)-2,3-дифторфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (довідковий приклад 109) і (R)-2-аміно-3-метоксі-3-оксопропан-1-сульфонової кислоти гідрохлориду таким же методом, як у прикладі 381.  
[1535] LCMS: m/z 867,0[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримування при ВЕРХ: 1,37 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)  
[1536] Друга стадія  
20 Названу сполуку синтезували з (2R)-2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етиламіно]-3-метоксі-3-оксопропан-1-сульфонової кислоти таким же методом, як у довідковому прикладі 381.  
[1537] LCMS: m/z 853,0[M+H]<sup>+</sup>  
25 Час утримування при ВЕРХ: 1,31 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)  
[1538] <Довідковий приклад 110>  
2-Хлор-N-(2-метоксіетил)-N-метилетанаміну гідрохлорид  
[1539]

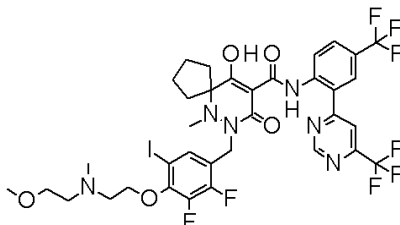


- 30 [1540] Перша стадія  
2-метокси-N-метилетанамін (17,0 г, 191 ммоль) розчиняли в толуолі (381 мл), потім додавали 2-брометанол (13,6 мл, 191 ммоль) і триетиламін (26,6 мл, 191 ммоль), і суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш сушили над сульфатом магнію і фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-((2-метоксіетил)(метил)аміно)етанолу (16,5 г) у вигляді неочищеного продукту.  
35 [1541] Друга стадія  
2-((2-Метоксіетил)(метил)аміно)етанол (16,4 г, 124 ммоль) розчиняли в етилацетаті (124 мл), потім додавали тіонілхлорид (13,4 мл, 186 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (20,5 г, 88 %).  
40 [1542] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10,36 (1H, ушир.с), 4,00 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,70 (2H, т, J=4,9 Гц),

3,51-3,43 (4H, м), 3,30 (3H, с), 2,81 (3H, с).

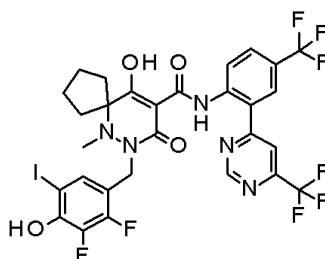
[1543] <Приклад 437>

7-[[2,3-Дифтор-5-йод-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро-  
5 [4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід  
[1544]



[1545] Перша стадія

[1546]



10

[1547]

6-[[2,3-Дифтор-4-гідроксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід (довідковий приклад 107) (500 мг, 0,76 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (2,54 мл), потім додавали N-йодсукцинімід (222 мг, 0,99 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали метанол, і суміш очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням 7-[[2,3-дифтор-4-гідрокси-5-йодфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксаміду (569 мг, 96 %).

15

20

[1548] LCMS: m/z 784,1[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,67 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

Друга стадія

7-[[2,3-Дифтор-4-гідрокси-5-йодфеніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (341 мг, 0,43 ммоль), 2-хлор-N-(2-метоксіетил)-N-метилетанаміну гідрохлорид (82,0 мг, 0,43 ммоль), карбонат цезію (425 мг, 1,31 ммоль), тетрабутиламонію йодид (16,1 мг, 44,0 мкмоль) і метанол (17,7 мкл) розчиняли в ацетонітрилі (4,35 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 65°C протягом 1,5 години. До реакційної суміші додавали водний розчин мурашиної кислоти й очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням названої сполуки (341 мг, 87 %).

25

30

[1549] LCMS: m/z 899,2[M+H]<sup>+</sup>

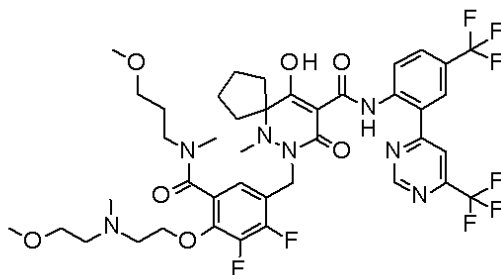
Час утримування при ВЕРХ: 1,46 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

<Приклад 438>

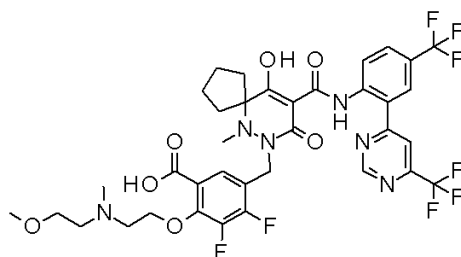
7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-5-[3-метоксипропіл(метил)карбамоїл]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

35

[1550]

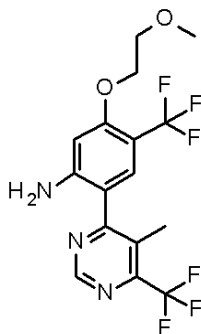


[1551] Перша стадія  
[1552]



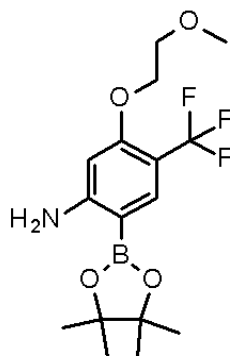
- 5 [1553] 7-[[2,3-Дифтор-5-йод-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (140 мг, 156 мкмоль), хлороформенний комплекс тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (16,1 мг, 16,0 мкмоль), ксантифос (9,0 мг, 16,0 мкмоль), хлорид літію (39,6 мг, 0,94 ммоль), форміат літію (40,5 мг, 0,78 ммоль) і триметилсиланолат калію (60,0 мг, 0,47 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,04 мл), потім додавали оцтовий ангідрид (58,5 мкл, 0,62 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 85°C протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали N, N-диметилформамід і метанол і очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням 3,4-дифтор-5-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]-2-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]-бензоату (98,4 мг, 77 %).
- 10 [1554] LCMS: m/z 817,3[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримання при ВЕРХ: 1,41 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)  
Друга стадія
- 20 3,4-Дифтор-5-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]-2-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]бензоат (15,0 мг, 18,0 мкмоль), 3-метокси-N-метилпропан-1-амін (3,79 мг, 37,0 мкмоль), 2-(3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію гекса-фторфосфат (10,5 мг, 28,0 мкмоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (9,6 мкл, 55,0 мкмоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (100 мкл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 40°C протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали водний розчин мурашиної кислоти й очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (8,0 мг, 38 %).
- 25 [1555] Умови очищення: ВЕРХ  
Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)  
Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)  
LCMS: m/z 902,1[M+H]<sup>+</sup>  
Час утримання при ВЕРХ: 1,17 хвилини (умови проведення аналізу SMD-FA05)  
<Довідковий приклад 111>
- 30 5-(2-Метоксіетокси)-2-[5-метил-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-4-(трифторметил)анілін  
[1556]





[1557] Перша стадія

[1558]



- 5 [1559] 2-Йод-5-(2-метоксіетокси)-4-(трифторметил)анілін (1,30 г, 3,60 ммоль) (довідковий приклад 13), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (2,74 г, 10,8 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (172 мг, 0,36 ммоль), ацетат калію (1,06 г, 10,8 ммоль) і ацетат паладію (40,0 мг, 0,18 ммоль) розчиняли в діоксані (12,0 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 110°C протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат, суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18 (ацетонітрил/вода) з одержанням 5-(2-метоксіетокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)аніліну (183 мг, 14 %).

[1560] LCMS:  $m/z$  362,3[M+H]<sup>+</sup>

- 15 Час утримування при ВЕРХ: 0,99 хвилини (умови проведення аналізу SQD-FA05)

[1561] Друга стадія

- 5-(2-Метоксіетокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)анілін (183 мг, 0,51 ммоль), 4-хлор-5-метил-6-(трифторметил)піримідин (довідковий приклад 91) (199 мг, 1,01 ммоль), комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероценпаладію(II) дихлорид - дихлорметан (41,7 мг, 51,0 мкмоль) і карбонат калію (210 мг, 1,52 моль) розчиняли в діоксані (2,94 мл) і воді (0,44 мл), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 90°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, водний шар відокремлювали за допомогою фазового сепаратора, органічний шар концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням названої сполуки (180 мг, 90 %).

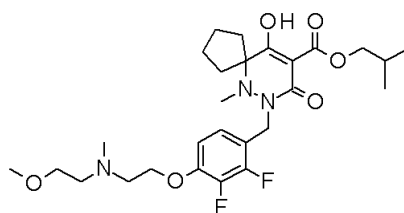
[1562] LCMS:  $m/z$  396,1[M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,24 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1563] &lt;Довідковий приклад 112&gt;

- 30 7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір

[1564]



[1565] Для синтезу названої сполуки використовували метил 1-[[*(E)*-[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метиліденаміно]метиламіно]циклопентан-1-карбоксилату гідрохлорид (довідковий приклад 105) і проводили такі ж операції, як на четвертій стадії прикладу 237.

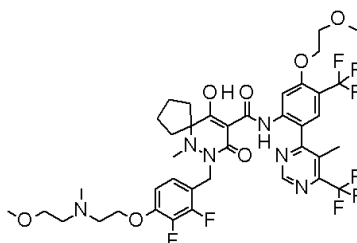
[1566] LCMS:  $m/z$  540,2  $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,11 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

[1567] <Приклад 439>

7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-феніл]метил]-10-гідрокси-N-[5-(2-метоксіетокси)-2-[5-метил-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-4-(трифторметил)феніл]-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

[1568]



[1569] Для синтезу названої сполуки використовували 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]-метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбонової кислоти 2-метилпропіловий ефір і 5-(2-метоксіетокси)-2-[5-метил-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-4-(трифторметил)-анілін і проводили такі ж операції, як на п'ятій стадії прикладу 237.

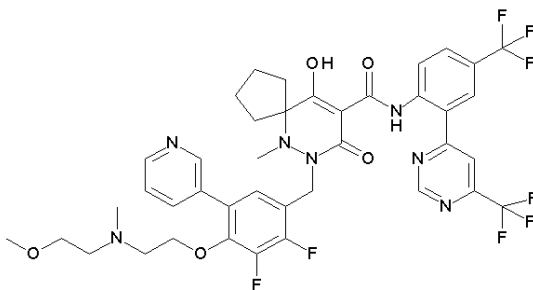
[1570] LCMS:  $m/z$  861,4  $[M+H]^+$

Час утримування при ВЕРХ: 1,40 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

<Приклад 440>

9-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-5-(3-піридиніл)феніл]метил]-6-гідрокси-10-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-9,10-діазаспіро[4.5]дец-6-ен-7-карбоксамід

[1571]



[1572] 7-[[2,3-Дифтор-5-йод-4-[2-[2-метоксіетил(метил)-аміно]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід (10 мг, 11,0 мкмоль) (приклад 437) розчиняли в 1,2-диметоксітані (80 мкл), етанолі (80 мкл) і воді (80 мкл), потім додавали 3-піридинілборат (2,1 мг, 17,0 мкмоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (3,9 мг, 3,3 мкмоль) і карбонат натрію (3,9 мг, 33 мкмоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш

розбавляли мурашиною кислотою і водою і фільтрували, потім очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (2,3 мг, 24 %).

[1573] Умови очищення: ВЕРХ

Рухома фаза: MeCN/вода (0,1 % мурашина кислота)

5 Колонка: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30 мм в.д., S-5 мкм, 12 нм)

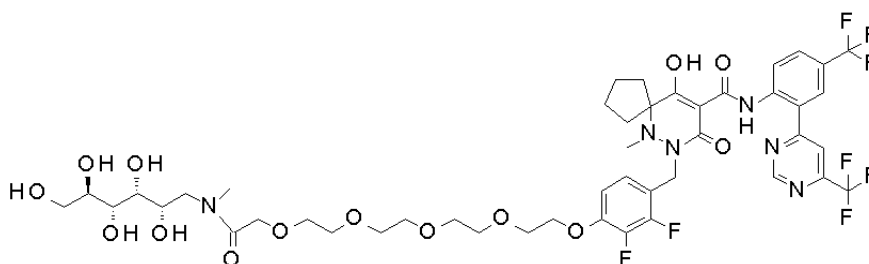
LCMS: m/z 850 [M+H]<sup>+</sup>

Час утримування при ВЕРХ: 1,26 хвилини (умови проведення аналізу SMD-TFA05)

<Приклад 441>

10 7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-[2-[2-[метил-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]-2-оксоетоксі]етоксі]етоксі]етоксі]етоксі]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід

[1574]



15 [1575] Названу сполуку синтезували шляхом проведення таких же стадій і проведення таких же операцій, як у прикладі 422, використовуючи 2-[2-[2-[2-(2-гідроксіетоксі)етоксі]етоксі]етанол і третбутил 2-бромацетат як вихідний матеріал.

[1576] LCMS: m/z 1069[M+H]<sup>+</sup>

[1577] Час утримування при ВЕРХ: 1,00 хвилина (умови проведення аналізу SQD-FA05)

20 [1578] <Приклади 442-445>

Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували сполуку аніліну прикладу 417 і відповідні альдегіди або кетони і проводили наступні операції.

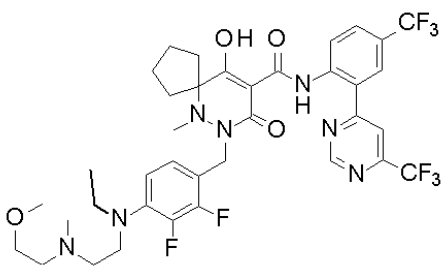
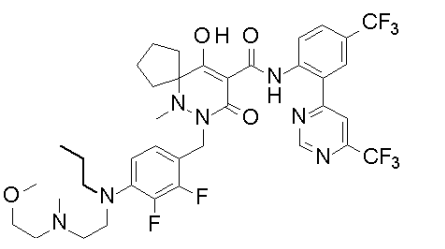
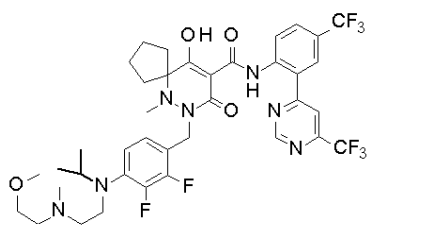
15 [1579] Для синтезу сполук прикладів, описаних у наступній таблиці, 7-(2,3-Дифтор-4-((2-метоксіетил)(метил)-аміно)етил)амінобензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід і  
25 відповідний альдегід або кетон розчиняли в тетрагідрофурані і додавали 18М сірчану кислоту в кількості, еквівалентній одній п'ятій кількості тетрагідрофурану при 0°C. Потім додавали трьома порціями тетрагідроборат натрію, і суміш перемішували при 0°C або при кімнатній температурі протягом 3 годин і більше. До реакційної суміші додавали триетиламін, воду і  
30 диметилсульфоксид, і отриманий розчин очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою C18.

[1580]

Таблиця 38

Пр. №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
442		SQD-AA05	1,21	786

Продовження таблиці 38

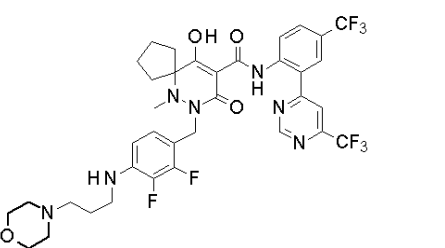
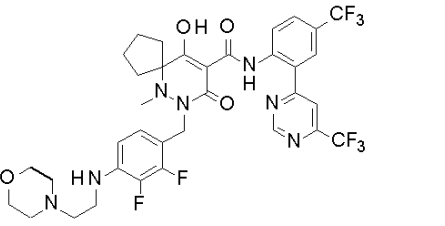
443		SQD-AA05	1,22	800
444		SQD-AA05	1,24	814
445		SQD-AA05	1,23	814

[1581] &lt;Приклади 446 і 447&gt;

Для синтезу сполук, описаних у наступній таблиці, використовували відповідне йодидне похідне прикладу 417, 3-морфолінопропан-1-амін і 2-морфоліноетанамін і проводили такі ж операції, як у прикладі 417.

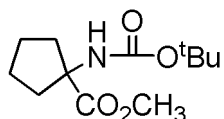
[1582]

Таблиця 39

Пр. №	Структурна формула	LCMS умови проведення аналізу №	Час утримування (хв)	m/z [M+H] <sup>+</sup>
446		SQD-AA50	0,88	784
447		SQD-AA50	0,87	770

[1583] &lt;Довідковий приклад 113&gt;

Метил 1-((метиламіно)циклопентанкарбоксилат 4-толуол-сульфонат  
 Перша стадія  
 Метил 1-((третбутоксикарбоніл)аміно)циклопентан карбоксилат  
 [1584]



5

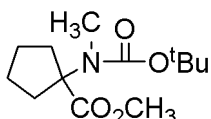
[1585] 1-Аміноциклопентанкарбонової кислоти гідрохлорид (3,00 г, 18,1 ммоль) розчиняли в метанолі (18,0 мл), потім додавали тіонілхлорид (1,32 мл, 18,1 ммоль) при 0°C, і суміш перемішували в атмосфері азоту при 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і до отриманого залишку додавали воду (6,00 мл) і триетиламін (7,55 мл, 54,3 ммоль). До цього розчину додавали дитретбутил-дикарбонат (3,95 г, 18,1 ммоль) і третбутилметиловий ефір (24,0 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 1 години. Водний шар відокремлювали, до органічного шару додавали тетрагідрофуран (9,00 мл) і концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали тетрагідрофуран (15,0 мл) і концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

[1586] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7,28 (1H, ушир.с), 3,58 (3H, с), 2,10-1,80 (4H, м), 1,67-1,55 (4H, м), 1,36 (9H, с).

[1587] Друга стадія

Метил 1-((третбутоксикарбоніл)метиламіно)циклопентан-карбоксилат

[1588]



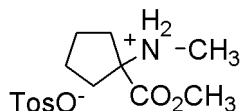
[1589] Метил 1-((третбутоксикарбоніл)аміно)циклопентан-карбоксилат, отриманий на першій стадії, розчиняли в 1-метил-2-піролідіноні (24,0 мл), потім додавали гідроксид натрію (1,45 г, 36,2 ммоль) і метилйодид (3,38 мл, 54,3 ммоль), і суміш перемішували при 50°C протягом 7 годин. До цієї реакційної суміші додавали воду (30,0 мл) при кімнатній температурі й екстрагували два рази ізопропілацетатом (15,0 мл). Отриманий органічний шар промивали послідовно 10 % водним розчином тіосульфату натрію (15,0 мл) і 10 % водним розчином хлориду натрію (15,0 мл). Отриманий органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (5,88 г, 83 %).

[1590] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 3,60 (3H, с), 2,87 (3H, с), 2,20-2,10 (2H, м), 1,96-1,87 (2H, м), 1,75-1,60 (4H, м), 1,34 (9H, с).

[1591] Третя стадія

Метил 1-(метиламіно)циклопентанкарбоксилат 4-толуол-сульфонат

[1592]



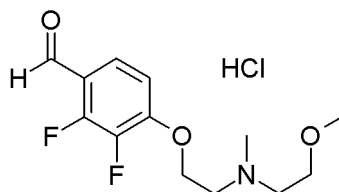
35

[1593] Названу сполуку синтезували з 1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопентанкарбонової кислоти таким же методом, як у довідкових прикладах 87 і 88.

[1594] <Довідковий приклад 114>

2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-бензальдегід у гідрохлорид

[1595]



[1596] 2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]-бензальдегід (200 мг, 0,73 ммоль) розчиняли в 1 мл диметоксітану. Додавали піридину гідрохлорид (85 мг, 0,73 ммоль), і суміш перемішували. Кристали, що утворилися, фільтрували і сушили при зниженому тиску з одержанням названої сполуки (68 мг, 30 %).

[1597]  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,99 (1H, ушир.с), 10,07 (1H, с), 7,73 (1H, м), 7,30 (1H, м), 4,67 (2H, т,  $J=4,9$  Гц), 3,75 (2H, т,  $J=5,1$  Гц), 3,30 (3H, с), 3,30-3,74 (4H, м), 2,87 (3H, brd,  $J=3,7$  Гц).

[1598] Фармакологічні випробування

Приклад випробування 1: Інгібуючий вплив на поглинання  $^{33}\text{PO}_4$  у мембранних везикулах щіткової облямівки тонкого кишечника щурів

Мембранні везикули щіткової облямівки (BBMVs) готували, використовуючи верхню область тонкого кишечника кожної із самок мишей лінії Wistar (у віці 4-5 тижнів). Приготування мембранних везикул щіткової облямівки проводили методом Murer et al. (Murer H, Hopfer U, Kinne R. Sodium/proton antiport in brush-border-membrane vesicles isolated from rat small intestine i kidney. 1976. J Am Soc Nephrol. 1998 Jan; 9 (1): 143-50). Активність мембранних везикул щіткової облямівки тонкого кишечника відносно транспортування  $^{33}\text{PO}_4$  визначали методом швидкої фільтрації. Кожну випробовувану сполуку додавали при кінцевій концентрації 1 мкМ до буфера А (110 мМ NaCl, 60 мМ маніт і 10 мМ HEPES (pH 7,5)), що містить 340 кілобекерель/мл  $^{33}\text{PO}_4$ , або DMSO додавали до буфера В (110 мМ KCl, 60 мМ маніт і 10 мМ HEPES (pH 7,5)), що містить 340 кілобекерель/мл  $^{33}\text{PO}_4$ , і кожен отриманий розчин додавали в зразок мембранних везикул щіткової облямівки і давали можливість відбутися взаємодії протягом 60 секунд. Потім у кожную реакційну суміш додавали дуже холодний буфер С (110 мМ NaCl, 1 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  і 10 мМ HEPES (pH 7,5)), і реакційну суміш відразу ж фільтрували з відсмоктуванням через міліпоровий фільтр. Фільтр промивали буфером С, і кожен зразок потім розчиняли в рідкому сцинтиляторі. Кількість  $^{33}\text{PO}_4$ , поглинену мембранними везикулами щіткової облямівки, визначали за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника. Ступінь інгібування визначали за наступною формулою:

[1599] Ступінь (%) інгібування =  $(1 - (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена BBMVs, підданих обробці уведеною випробовуваною сполукою і буфером А} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена BBMVs, підданих обробці введеним DMSO і буфером В}) / (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена BBMVs, підданих обробці введеним DMSO і буфером А} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена BBMVs, підданих обробці введеним DMSO і буфером В})) \times 100$

Ступінь інгібування поглинання  $^{33}\text{PO}_4$  у мембранних везикулах щіткової облямівки тонкого кишечника щурів при впливі 1 мкМ випробовуваної сполуки (ступінь інгібування поглинання) наведений в таблицях 40-1-40-8.

[1600]

Таблиця 40-1

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
1	28
2	19
3	11
4	32
5	54
6	48
7	69
8	37
9	63
10	37
11	22

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
32	73
33	77
34	99
35	79
36	80
37	89
38	90
39	90
40	87
41	84
42	67

Продовження таблиці 40-1

12	27	43	79
13	58	44	94
14	29	45	73
15	42	46	71
16	38	47	91
17	33	48	87
18	12	49	85
19	41	50	79
20	21	51	72
21	61	52	57
22	50	53	72
23	84	54	72
24	76	55	85
25	82	56	88
26	72	57	71
27	76	58	46
28	72	59	84
29	75	60	78
30	71	61	71
31	76	62	73

[1601]

Таблиця 40-2

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)	Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
63	72	94	73
64	77	95	80
65	98	96	83
66	96	97	89
67	91	98	53
68	84	99	82
69	74	100	69
70	79	101	57
71	97	102	65
72	92	103	78
73	74	104	73
74	82	105	72
75	74	106	79
76	77	107	54
77	80	108	54
78	71	109	52
79	71	110	57
80	75	111	56
81	74	112	43
82	100	113	84
83	90	114	86
84	91	115	85
85	71	116	72
86	83	117	78
87	84	118	81
88	39	119	71
89	67	120	66
90	91	121	72

Продовження таблиці 40-2

91	87	122	82
92	81	123	87
93	56	124	81

[1602]

Таблиця 40-3

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)	Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
125	76	156	59
126	71	157	89
127	95	158	84
128	72	159	89
129	63	160	77
130	72	161	94
131	87	162	73
132	71	163	79
133	83	164	64
134	94	165	75
135	90	166	73
136	80	167	73
137	92	168	72
138	93	169	73
139	88	170	73
140	77	171	78
141	83	172	72
142	76	173	73
143	71	174	87
144	72	175	85
145	78	176	75
146	71	177	85
147	57	178	81
148	75	179	83
149	80	180	75
150	87	181	85
151	92	182	86
152	54	183	82
153	73	184	79
154	73	185	83
155	77	186	88

5

[1603]

Таблиця 40-4

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)	Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
187	80	218	82
188	93	219	95
189	73	220	96
190	84	221	82
191	87	222	97
192	88	223	77
193	82	224	74



Продовження таблиці 40-4

194	80	225	76
195	76	226	71
196	90	227	82
197	82	228	77
198	75	229	73
199	79	230	75
200	80	231	80
201	77	232	79
202	75	233	75
203	91	234	73
204	87	235	65
205	86	236	60
206	76	237	51
207	73	238	47
208	90	239	48
209	76	240	72
210	71	241	86
211	72	242	69
212	98	243	63
213	79	244	71
214	91	245	40
215	86	246	52
216	76	247	51
217	83	248	45

[1604]

Таблиця 40-5

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)	Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
249	50	280	50
250	52	281	41
251	43	282	55
252	53	283	45
253	40	284	46
254	58	285	62
255	80	286	50
256	79	287	47
257	71	288	61
258	87	289	55
259	52	290	59
260	70	291	47
261	77	292	44
262	43	293	47
263	66	294	40
264	48	295	21
265	52	296	17
266	62	297	36
267	71	298	10
268	63	299	45
269	80	300	74
270	75	301	79
271	60	302	79
272	43	303	42
273	41	304	51

Продовження таблиці 40-5

274	43	305	66
275	42	306	58
276	68	307	41
277	41	308	63
278	69	309	68
279	53	310	63

[1605]

Таблиця 40-6

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)	Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
311	65	354	31
312	74	355	36
313	65	356	58
314	72	357	45
315	63	358	34
316	64	359	37
317	57	360	21
318	43	361	20
332	3	362	17
333	29	363	11
334	22	364	36
335	30	365	34
336	44	366	38
337	47	367	43
338	66	368	26
339	66	369	43
340	63	370	41
341	64	371	38
342	43	372	38
343	68	373	27
344	58	374	42
345	73	375	31
346	42	376	33
347	28	377	29
348	31	378	35
349	55	379	37
350	45	380	43
351	22	381	28
352	27	382	21
353	26	383	26

[1606]

Таблиця 40-7

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
384	39
385	39
386	36
387	23
388	15
389	29
390	58
391	42
392	47
393	45
394	45
395	39
396	38
397	40
398	34
399	42
400	36
401	39
402	54
403	71
404	43
405	30
406	27
407	30
408	47
409	43
410	49
411	32
412	52
413	34

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
414	27
415	21
416	50
417	48
418	29
419	22
420	19
421	24
422	29
423	5
424	17
425	5
426	24
427	12
428	14
429	41
430	29
431	26
432	11
433	19
434	24
435	11
436	12
437	45
438	
439	35
440	28
441	22
442	24
443	28

[1607]

Таблиця 40-8

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
444	24
445	29

Приклад №	Ступінь інгібування поглинання (%) (1 мкМ)
446	31
447	50

5

[1608] Приклад випробування 2: Інhibуючий вплив на поглинання  $^{33}\text{PO}_4$  клітинами людини, які експресують NaPi-IIb

Клітини CHO трансфікували за допомогою плазмід експресії NaPi-IIb людини і за допомогою G418a одержували лінію клітин людини, яка стабільно експресує NaPi-IIb. Клітини людини, які

стабільно експресують NaPi-IIb, висівали в 96-ямковому планшеті і інкубували протягом ночі в CO<sub>2</sub> інкубаторі. Середовище заміняли на буфер А (145 мМ холінхлорид, 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкоза і 5 мМ MES (pH 6,5)) і потім заміняли на буфер В (145 мМ NaCl, 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкоза і 5 мМ MES (pH 6,5)), доповнений кожною випробовуваною сполукою при кінцевій концентрації 1,3, 10 або 30 мкМ, або на буфер А, доповнений DMSO. Через заданий час додавали 1/20 об'єму буфера А, що містить <sup>33</sup>PO<sub>4</sub>, і давали можливість відбутися взаємодії при кімнатній температурі. Після промивання дуже холодним буфером А у кожную реакційну суміш додавали рідкий сцинтилятор, і кількість поглиненого <sup>33</sup>PO<sub>4</sub> вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильника TopCount. Ступінь інгібування визначали за наступною формулою:

[1609] Ступінь (%) інгібування =  $(1 - (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, підданій обробці уведеною випробовуваною сполукою і буфером В} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, підданій обробці введеним DMSO і буфером А}) / (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, підданій обробці введеним DMSO і буфером В} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, підданій обробці введеним DMSO і буфером А})) \times 100$

Значення IC<sub>50</sub> (мкМ) розраховували з прямої, побудованої по двох точках, що перетинає величину 50 % ступеня інгібування. Значення IC<sub>50</sub> для деяких сполук відносно поглинання <sup>33</sup>PO<sub>4</sub> клітинами людини, які експресують NaPi-IIb, наведені в таблицях 41-1-41-7.

[1610]

Таблиця 41-1

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
13	7,3
14	8,9
21	2,8
22	7,9
23	6,9
24	8,1
25	10,1
26	2,2
27	9,0
28	4,1
29	2,0
30	2,3
31	3,3
32	2,8
33	6,0
34	7,0
35	12,6
36	6,1
37	3,7
38	6,7
39	8,5
40	6,5
41	6,6
42	5,0
43	8,3
44	30,0
45	13,0
46	14,1
47	7,1
48	16,3
49	12,9
50	8,3

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
51	16,0
52	16,8
53	9,5
54	2,3
55	15,3
56	7,2
57	10,3
58	30,0
59	7,4
60	8,8
61	5,6
62	6,4
63	8,7
64	6,5
65	16,2
66	17,3
67	2,0
68	2,6
69	8,9
70	8,4
71	7,8
72	8,3
73	2,3
74	4,1
76	6,6
77	8,9
78	5,2
79	6,7
80	12,5
81	17,5
82	11,1
83	10,6

[1611]

Таблица 41-2

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
84	7,9
85	6,2
86	5,3
87	8,3
89	4,8
90	2,4
91	15,7
92	20,2
93	17,4
94	8,8
95	5,4
96	2,8
97	2,7
98	10,6
99	4,3
100	6,7
101	9,4
102	10,9
103	11,0
104	10,8
105	6,3
106	12,0
107	25,9
108	26,1
109	9,4
110	19,8
111	20,0
112	30,0
113	15,5
114	7,9
115	6,9

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
116	8,1
117	9,5
118	9,1
119	9,2
120	20,5
121	16,0
122	8,6
123	14,8
124	2,5
125	1,3
126	5,5
127	17,6
128	12,0
129	13,7
130	8,9
131	15,3
132	5,0
133	13,1
134	19,7
135	12,3
136	17,6
137	19,7
138	11,9
139	17,0
140	16,2
141	7,8
142	17,6
143	6,7
144	2,1
145	7,1
146	10,2

[1612]

Таблица 41-3

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
147	21,5
148	8,5
149	19,7
150	9,0
151	8,4
152	20,6
153	6,2
154	2,5
155	2,3
156	3,2
157	19,1
158	12,8
159	11,4
160	7,3
161	11,5
162	15,1
163	6,8

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
178	8,2
179	18,9
180	5,7
181	4,8
182	5,1
183	9,1
184	3,1
185	4,9
186	5,5
187	6,7
188	6,1
189	5,5
190	5,1
191	14,5
192	16,5
193	6,4
194	19,3

Продовження таблиці 41-3

164	5,0	195	4,6
165	1,8	196	2,8
166	10,5	197	7,0
167	4,3	198	2,4
168	2,6	199	1,8
169	2,6	200	1,3
170	2,2	201	1,3
171	2,2	202	6,1
172	2,4	203	2,0
173	1,9	204	1,0
174	2,2	205	1,6
175	3,4	206	2,0
176	4,0	207	6,5
177	11,1	208	6,6

[1613]

Таблиця 41-4

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)	Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
209	4,8	240	9,1
210	1,7	241	16,5
211	5,7	242	7,8
212	2,9	243	7,4
213	6,4	244	7,3
214	7,0	245	7,7
215	6,2	246	8,6
216	8,0	247	8,2
217	4,7	248	17,6
218	7,2	249	9,8
219	4,2	250	17,9
220	12,2	251	7,6
221	6,6	252	9,5
222	17,6	253	4,4
223	17,9	254	9,7
224	7,2	255	9,8
225	5,1	256	4,4
226	3,1	257	6,0
227	3,7	258	2,7
228	5,7	259	10,0
229	1,5	260	6,4
230	2,1	261	7,7
231	5,6	262	9,9
232	4,2	263	3,0
233	2,3	264	19,4
234	9,4	265	13,3
235	4,8	266	11,6
236	24,7	267	7,5
237	12,8	268	7,4
238	8,5	269	4,5
239	8,5	270	14,6

[1614]

Таблиця 41-5

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
271	17,3
272	19,5
273	13,2
274	17,0
275	16,8
276	15,8
277	17,8
278	6,6
279	18,7
280	11,9
281	18,8
282	11,1
283	17,7
284	7,8
285	8,5
286	15,8
287	8,0
288	11,0
289	16,3
290	7,0
291	14,7
292	18,4
293	10,7
294	13,4
295	17,0
296	10,0
297	18,3
298	>30
299	18,8
300	9,3
301	2,6
302	7,8

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
303	16,0
304	3,5
305	5,9
306	8,4
307	4,6
308	12,6
309	6,5
310	4,7
311	8,2
312	6,3
313	18,3
314	11,8
315	9,8
316	14,2
317	9,6
318	8,6
332	23,9
333	19,5
334	10,3
335	8,7
336	19,7
337	17,0
338	13,4
339	19,1
340	10,0
341	7,6
342	8,8
343	21,0
344	13,7
345	7,7
346	6,9
347	25,2

[1615]

Таблиця 41-6

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
348	26,1
349	8,3
350	16,9
351	25,5
352	16,7
353	23,9
354	26,0
355	15,0
356	21,9
357	21,8
358	9,2
359	18,4
360	23,1
361	20,2
362	18,8
363	28,0

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
379	27,3
380	20,2
381	22,0
382	21,0
383	20,9
384	11,0
385	6,2
386	18,9
387	10,7
388	6,9
389	24,6
390	7,8
391	7,0
392	15,8
393	8,1
394	6,7

Продовження таблиці 41-6

364	20,9		395	15,2
365	12,2		396	9,5
366	16,3		397	8,6
367	14,0		398	9,9
368	14,7		399	7,8
369	21,8		400	9,2
370	18,2		401	14,5
371	8,5		402	12,8
372	16,3		403	6,3
373	23,5		404	10,1
374	16,4		405	27,7
375	17,8		406	23,1
376	21,4		407	6,9
377	8,7		408	14,6
378	18,0		409	10,5

[1616]

Таблиця 41-7

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)	Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
410	8,4	435	17,1
411	12,8	436	14,0
412	19,0	437	19,5
413	11,3	438	21,9
414	4,6	439	18,9
415	18,5	440	22,6
416	5,8	441	21,4
417	2,2	442	6,3
418	10,9	443	8,9
419	24,8	444	7,4
420	18,6	445	9,2
421	19,5	446	11,1
423	20,0	447	15,8
424	29,0		
425	28,1		
426	26,1		
427	17,4		
428	23,0		
429	7,7		
430	4,6		
431	6,2		
432	6,3		
433	18,6		
434	19,5		

5 [1617]

Приклад випробування 3: Інhibуючий вплив на поглинання <sup>33</sup>PO<sub>4</sub> клітинами людини, які експресують РіТ-1

- Клітини CHO трансфікували за допомогою плазмід експресії РіТ-1 людини або порожніх векторів для одержання клітин людини, які експресують РіТ-1, і клітин людини, які експресують порожній вектор. Клітини людини, які експресують РіТ-1, або клітини людини, які експресують порожній вектор, висівали в 96-ячковому планшеті і інкубували протягом ночі в CO<sub>2</sub> інкубаторі. Середовище заміняли на буфер А (145 мМ холінхлорид, 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкоза і 5 мМ MES (pH 6,5)) і потім заміняли на буфер В (145 мМ NaCl, 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкоза і 5 мМ MES (pH 6,5)), доповнений кожною випробовуваною сполукою при кінцевій концентрації 0,24, 1,2, 6 або 30 мкМ, або на буфер В, доповнений DMSO.



Через заданий час додавали 1/20 об'єму буфера А, що містить  $^{33}\text{PO}_4$ , і давали можливість відбутися взаємодії при кімнатній температурі. Після промивання дуже холодним буфером А у кожному реакційну суміш додавали рідкий сцинтилятор, і кількість поглиненого  $^{33}\text{PO}_4$  вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильника TopCount. Ступінь інгібування визначали за наступною формулою:

[1618] Ступінь (%) інгібування =  $(1 - (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують РіТ-1, у яку додали сполуку} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують порожній вектор, у яку додали сполуку}) / (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують РіТ-1, у яку додали DMSO} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують порожній вектор, у яку додали DMSO})) \times 100$

Значення  $\text{IC}_{50}$  (мкМ) розраховували з прямої, побудованої по двох точках, що перетинає величину 50 % ступеня інгібування. Значення  $\text{IC}_{50}$  для деяких сполук відносно поглинання  $^{33}\text{PO}_4$  клітинами людини, які експресують РіТ-1, наведені в таблиці 42.

[1619]

Таблиця 42

Приклад №	$\text{IC}_{50}$ (мкМ)
13	1,9
14	2,2
21	3,3
22	1,8
52	3,1
129	6,5
140	3,8
147	4,4
152	5,3
156	3,9
157	3,8
164	4,1
196	5,6
264	4,6
265	4,6
267	4,1
269	7,9
270	3,4
317	3,3
318	3,3
333	3,6
345	1,2
410	2,9
414	1,9
416	0,9
418	4,1

[1620] Приклад випробування 4: Інгібуючий вплив на поглинання  $^{33}\text{PO}_4$  клітинами людини, які експресують РіТ-2

Клітини СНО трансфікували за допомогою плазмід експресії РіТ-2 людини або порожніх векторів для одержання клітин людини, які експресують РіТ-2, і клітин людини, які експресують порожній вектор. Клітини людини, які експресують РіТ-2, або клітини людини, які експресують порожній вектор, висівали в 96-ямковому планшеті і інкубували протягом ночі в  $\text{CO}_2$  інкубаторі.

Середовище заміняли на буфер А (145 мМ холінхлорид, 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкоза і 5 мМ MES (pH 6,5)) і потім заміняли на буфер В (145 мМ NaCl, 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкоза і 5 мМ MES (pH 6,5)), доповнений кожною випробовуваною сполукою при кінцевій концентрації 0,24, 1,2, 6 або 30 мкМ, або на буфер В, доповнений DMSO.

Через заданий час додавали 1/20 об'єму буфера А, що містить <sup>33</sup>PO<sub>4</sub>, і давали можливість відбутися взаємодії при кімнатній температурі. Після промивання дуже холодним буфером А у кожен реакційну суміш додавали рідкий сцинтилятор, і кількість поглиненого <sup>33</sup>PO<sub>4</sub> вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильника TopCount. Ступінь інгібування визначали за наступною формулою:

[1621] Ступінь (%) інгібування =  $(1 - (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують РіТ-2, у яку додали сполуку} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують порожній вектор, у яку додали сполуку}) / (\text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують РіТ-2, у яку додали DMSO} - \text{кількість } ^{33}\text{PO}_4, \text{ поглинена в ямці, що містить клітини людини, які експресують порожній вектор, у яку додали DMSO})) \times 100$

Значення IC<sub>50</sub> (мкМ) розраховували з прямої, побудованої по двох точках, що перетинає величину 50 % ступеня інгібування. Значення IC<sub>50</sub> для деяких сполук відносно поглинання <sup>33</sup>PO<sub>4</sub> клітинами людини, які експресують РіТ-2, наведені в таблиці 43.

[1622]

Таблиця 43

Приклад №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
13	2,7
14	2,6
21	3,6
22	3,2
52	4,0
129	8,7
140	3,8
147	8,4
152	3,5
156	7,2
157	3,9
164	4,1
196	6,2
264	3,8
265	4,3
267	4,7
269	10,6
270	3,6
317	2,9
318	3,7
333	10,4
345	1,4
410	3,3
414	1,2
416	1,4
418	4,6

[1623] Приклад випробування 5: Пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці при викликаній аденіном ниркової недостатності у щурів

Аденін примусово вводили перорально самцям щурів лінії Wistar (у віці 7-8 тижнів) з метою порушення функції нирок, у результаті чого одержували модель гіперфосфатемії (Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, Fukushima N. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 2003 Aug; 64 (2): 441-50). Кожну випробовувану сполуку змішували з кормом у співвідношенні 0,1 % за масою. Тварині вводили задану кількість корму протягом 3 днів. Групу, у якій вводили корм без доданої випробовуваної сполуки, використовували як референтну патологічну групу, і групу, яку не піддавали впливу аденіну і якій вводили корм без добавки випробовуваної сполуки, використовували як нормальну групу. Через 3 дні після початку уведення випробовуваної сполуки збирали кров з яремної вени і збирали сироватку. Концентрації фосфору в сироватці визначали методом Фіске-Субарроу. Ступінь пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці визначали за наступною формулою:

[1624] Ступінь (%) пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці =  $(1 - [(концентрація\ фосфору\ в\ сироватці\ в\ патологічній\ групі,\ обробленій\ випробовуваною\ сполукою) - (концентрація\ фосфору\ в\ сироватці\ в\ нормальній\ групі)] / [(концентрація\ фосфору\ в\ сироватці\ в\ референтній\ патологічній\ групі) - (концентрація\ фосфору\ в\ сироватці\ в\ нормальній\ групі)]) \times 100$

У результаті було підтверджено, що кожна випробовувана сполука має ефект пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці. У таблиці 44 наведений ступінь (%) пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці для кожної випробовуваної сполуки.

[1625]

Таблиця 44-1

Пр. №	Структурна формула	Назва сполуки	Ступінь пригнічення (%)
13		6-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксиетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро-[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід	25 %
14		7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[2-метоксиетил(метил)аміно]-етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід	39 %
21		(4aR)-1-[(2,3-Дифторфеніл)-метил]-4-гідрокси-4a-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b]піридазин-3-карбоксамід	24 %

Продовження таблиці 44-1

22		(4aR)-N-[2-(6-Ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	26 %
52		(4aR)-N-[2-(2-Ціанопіридин-4-іл)-4-(трифторметил)-феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	20 %

[1626]

Таблиця 44-2

129		6-[4-[[[(4aR)-4-Гідрокси-4а-метил-2-оксо-3-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]-піридазин-1-іл]метил]-2,3-дифторфеніл]гекс-5-инова кислота	17 %
140		(4aR)-1-[[2,3-Дифтор-4-(3-морфолін-4-ілпроп-1-ін-ілфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	39 %
147		(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-Дигідроксипропокси]пропокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	35 %
152		(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-Дигідроксипропокси]бутокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	26 %

Продовження таблиці 40-2

156		(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-дигідроксипропокси]гексокси]-2,3-дифторфеніл]метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[2-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	21 %
-----	--	--	------

[1627]

Таблиця 44-3

157		(4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	30 %
164		(4aR)-1-[[2,3-дифтор-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід; гідрохлорид	14 %
196		(4aR)-N-(4-Бром-3,5-дифторфеніл)-1-[(3-хлор-2-фтор-феніл)метил]-4-гідрокси-4а-метил-2-оксо-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б]піридазин-3-карбоксамід	35 %
264		(3S)-3-третбутил-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-3Н-піридазин-5-карбоксамід	15 %

Продовження таблиці 44-3

265		(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)-піримідин-4-іл]феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід	11 %
-----	--	--	------

[1628]

Таблиця 44-4

267		(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід	18 %
269		(3S)-3-третбутил-N-[4-хлор-2-(6-метилсульфанілпіридин-3-іл)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід	15 %
270		(3S)-3-третбутил-N-[2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід	20 %
317		6-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро-[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід	22 %
318		7-[[2,3-Дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід	32 %

[1629]

Таблиця 44-5

333		5-[2,3-Дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксипентанова кислота	8 %
345		6-[[2,3-Дифтор-4-[2-[(2S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]етокси]феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро-[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід	19 %
410		7-[[2,3-Дифтор-4-[2-[метил(оксетан-3-іл)аміно]-етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід	25 %

[1630] Приклад випробування 6: Пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці при викликаній аденіном нирковій недостатності у щурів

5 Кожного щура з нирковою недостатністю, викликаною аденом, готували так само, як у прикладі випробування 5. Кожну випробовувану сполуку змішували з кормом у співвідношенні 0,05 % за масою. Тварині вводили задану кількість корму протягом 8 днів. Групу, у якій вводили корм без доданої випробовуваної сполуки, використовували як референтну патологічну групу, і

10 групу, яку не піддавали впливу аденіну і якій вводили корм без добавки випробовуваної сполуки, використовували як нормальну групу. Через 8 днів після початку уведення випробовуваної сполуки збирали кров з яремної вени і збирали сироватку. Концентрації фосфору в сироватці визначали методом Фіске-Субарроу. Ступінь пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці визначали за наступною формулою:

15 [1631] Ступінь (%) пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці =  $(1 - [( \text{концентрація фосфору в сироватці в патологічній групі, обробленій випробовуваною сполукою} ) - ( \text{концентрація фосфору в сироватці в нормальній групі} )] / [( \text{концентрація фосфору в сироватці в референтній патологічній групі} ) - ( \text{концентрація фосфору в сироватці в нормальній групі} )]) \times 100$

У результаті було підтверджено, що кожна випробовувана сполука має ефект пригнічення росту концентрації фосфору в сироватці. У таблиці 45 наведений ступінь (%) пригнічення росту 20 концентрації фосфору в сироватці для кожної випробовуваної сполуки.

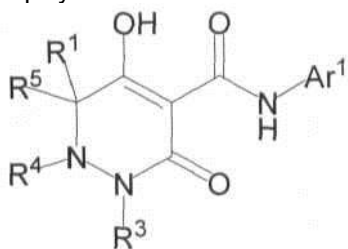
[1632] [Таблиця 45]

Таблиця 45

Пр. №	Структурна формула	Назва сполуки	Ступінь пригнічення (%)
414		7-(4-(3-(Диметиламіно)-2,2-диметилпропокси)-2,3-дифторбензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід	37 %
416		6-[[2,3-Дифтор-4-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро-[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід	38 %
418		7-[[2,3-Дифтор-4-[4-[метил-[(2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]-4-оксобутоксі]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро-[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід	38 %

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука, представлена формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль:  
Формула 1



, (I)

де  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, визначені в одному з наступних (1) або (2):

- (1)  $R^1$  являє собою атом водню, метил або етил;  
10  $R^4$  являє собою  $C_{1-2}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами фтору, або феніл; та  
 $R^5$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл; та



- (2)  $R^1$  і  $R^5$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють  $C_{4-6}$  насичене карбоциклічне кільце; та  
 $R^4$  являє собою метил;  
 $R^3$  являє собою лінійний  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$  або  $C_8$  алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома
- 5 замісниками Rh, або  $R^3$  являє собою метил, заміщений Re;  
кожний Rh незалежно вибраний із атома фтору, (етокси)карбонілу і  $-(OCH_2CH_2)_2OCH_3$ ;  
Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Ra, або  
індоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Ra;  
кожний Ra незалежно вибраний із атома галогену, гідрокси, нітро, ціано, метоксикарбонілу,
- 10 оксетанілокси, тетрагідропіранілокси, метоксіетилпіролідінілокси, метоксіетилазетидинілокси, метилпіперидинілокси,  $C_1$ ,  $C_3$ ,  $C_6$  і  $C_7$  алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{10}$ ,  $C_{2-7}$  алкінілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{11}$ ,  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{12}$ , етилтію, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{13}$ , групи  $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$
- 15 (де  $q1$  являє собою ціле число, вибране із 1-4, і  $q2$  являє собою ціле число, вибране із 2-6), групи  $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$  (де  $r1$  являє собою ціле число, вибране із 1-4, і  $r2$  являє собою ціле число, вибране із 1-4), групи  $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$  (де  $s1$  і  $s2$  кожний незалежно являє собою ціле число, вибране із 2-4), групи  $-CON(CH_3)-(CH_2)_3OCH_3$ , піридинілу і групи  $-NR^{49}R^{50}$ ;  
 $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  і  $R^{13}$  кожний незалежно вибраний із атома галогену, гідрокси, карбокси,  $C_{1-6}$  алкокси,
- 20 необов'язково заміщеного однією або декількома гідроксигрупами, метоксіетокси, метоксикарбонілу, групи  $-(O(CH_2)_2)_3-OH$ , групи  $-(O(CH_2)_2)_2-OH$ , циклопентилу, необов'язково заміщеного гідрокси, азетидинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними із атома фтору, метилу і метокси, тетрагідрофурилу, піролідинілу, необов'язково заміщеного оксо, метоксиметилу, метоксіетилу і метоксикарбонілу, піперидинілу,
- 25 необов'язково заміщеного морфолінілу, піперазинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними із оксо, метилу, гідроксіетилу, метоксіетилу, гідроксипропілу, гідроксіетоксіетилу, метилсульфонілу і N,N-диметилкарбамоїлу, морфолінілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними із оксо і метилу, піридинілу, триазолілу і групи  $-NR^{39}R^{40}$ ;
- 30  $Ar^1$  являє собою феніл, фурил, піридиніл або піримідиніл, де феніл, фурил, піридиніл і піримідиніл кожний необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними із Rb, Rc і Rd;  
Rb, Rc і Rd кожний незалежно вибраний із метоксіетокси, атома галогену, метилу, трифторметилу, групи  $-SF_5$ , ціано, піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{14}$ , фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{14}$ ,
- 35 замісниками  $R^{14}$ , піридинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{14}$ , піримідинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{14}$ , тієнілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками  $R^{14}$ , і хінолінілу;  
кожний  $R^{14}$  незалежно вибраний із атома фтору, атома хлору, атом бром, ціано, нітро, метилу, трифторметилу, метокси, трифторметокси, етокси, метоксикарбонілу, групи  $-NCH_3CH_2CO_2CH_3$ ,
- 40 групи  $-SO_2NMe_2$ , метилтію і 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилу;  
 $R^{39}$  являє собою атом водню або необов'язково метоксизаміщений  $C_{1-2}$  алкіл;  
 $R^{40}$  являє собою необов'язково метоксизаміщений  $C_{1-6}$  алкіл, метоксикарбонілметил, гідроксизаміщений етил, групу  $-CH(COOH)-(CH_2)-COOH$ , групу  $-(CH_2)_2-SO_3H$ , групу  $-CH(COOH)-(CH_2)-SO_3H$ , 4-6-членний оксациклоалкіл або групу  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$
- 45  $C(O)NR^{58}R^{59}$ ;  
 $R^{41}$  являє собою атом водню або метил;  
 $R^{42}$  являє собою метоксіетил, 2,3-дигідроксипропіл або 2,3,4,5,6-пентагідроксигексил;  
 $R^{43}$  являє собою атом водню або метил;  
 $R^{44}$  являє собою 2,3-дигідроксипропіл або 2,3,4,5,6-пентагідроксигексил;
- 50  $R^{45}$  являє собою атом водню;  
 $R^{46}$  являє собою 2,3,4,5,6-пентагідроксигексил;  
 $R^{49}$  являє собою атом водню або  $C_{1-3}$  алкіл;  
 $R^{50}$  являє собою  $-(CH_2)_2-NR^{60}R^{61}$  ( $R^{60}$  являє собою метил, і  $R^{61}$  являє собою метоксіетил, або  $R^{60}$  і  $R^{61}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати морфоліно);
- 55  $R^{53}$  і  $R^{54}$  кожний незалежно вибраний із атома водню і  $C_{1-4}$  алкілу;  
 $R^{58}$  являє собою атом водню або метил; та  
 $R^{59}$  являє собою 2,3-дигідроксипропіл або 2,3,4,5,6-пентагідроксигексил.
2. Сполука за п. 1, де  
Rb являє собою метоксіетокси або атом галогену;
- 60 Rc являє собою атом галогену, метил, трифторметил або групу  $-SF_5$ ; та

Rd являє собою ціано, атом галогену, метил, трифторметил, піперидиніл, необов'язково заміщений групою  $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ , феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками  $\text{R}^{14}$ , піридиніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками  $\text{R}^{14}$ , піримідиніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками  $\text{R}^{14}$ , тієніл, необов'язково заміщений групою  $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, де Ra незалежно вибраний із атома галогену, гідрокси, ціано, метилу, карбоксигексилу, пропілоксипропілу, заміщеного гідроксигрупою, метокси, дифторметокси, трифторметокси, N-метоксіетил-N-метиламіноетокси, N-2-метокси-1,1-диметилетил-N-метиламіноетокси, N-2-метокси-2,2-диметилетил-N-метиламіноетокси, морфоліноетокси, 2-морфоліно-1,1-диметилетокси, 2-морфоліно-1-метилетокси, 2,3-дигідроксипропоксипропокси, 2,3-дигідроксипропоксибутокси, 2,3-дигідроксипропоксипентокси, 2,3-дигідроксипропоксигексилокси, гідроксипропоксипентокси, гідроксипропоксибутокси, гідроксипропоксипропокси, гідроксіетоксипентокси, гідроксіетоксибутокси, гідроксіетоксипропокси, карбоксипентинілу, карбоксигептинілу, морфолінопропінілу, етинілу, гідроксибутинілу, гідроксипентинілу, гідроксигептинілу, 2,3-дигідроксипропоксигептинілу, 2,3-дигідроксипропоксибутинілу,  $[\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3]\text{пропінілу}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{пропінілу}$ ,  $[\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2]\text{пропінілу}$  і метоксикарбонілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, де  $\text{R}^3$  являє собою метил, заміщений Re, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 1, де  $\text{R}^3$  являє собою бензил, необов'язково заміщений 1-3 замісниками Ra на бензольному кільці, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 1, де

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками Ra;

1-3 замісники Ra являють собою один замісник, вибраний із Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані із комбінацій Ri і Rj, Ri і Rk і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

Ri являє собою атом галогену або  $\text{C}_{1-3}$ алкокси;

Rj являє собою атом галогену, нітро або ціано; та

Rk являє собою гідрокси, атом галогену, метоксикарбоніл,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_6$  і  $\text{C}_7$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}_{2-7}$ алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками  $\text{R}^{12}$ , або етилтію, необов'язково заміщений морфолінілом, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 1, де

Re являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками Ra;

1-3 замісники Ra являють собою один замісник, вибраний із Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані із комбінацій Ri і Rj, Ri і Rk і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;

Ri являє собою атом галогену або  $\text{C}_{1-3}$ алкокси;

Rj являє собою атом галогену, нітро або ціано; та

Rk являє собою гідрокси, атом галогену, метил, карбоксигексил, пропілоксипропіл, заміщений гідроксигрупою, метокси, дифторметокси, трифторметокси, N-метоксіетил-N-метиламіноетокси, N-2-метокси-1,1-диметилетил-N-метиламіноетокси, N-2-метокси-2,2-диметилетил-N-метиламіноетокси, морфоліноетокси, 2-морфоліно-1,1-диметилетокси, 2-морфоліно-1-метилетокси, 2,3-дигідроксипропоксипропокси, 2,3-дигідроксипропоксибутокси, 2,3-дигідроксипропоксипентокси, 2,3-дигідроксипропоксигексилокси, гідроксипропоксипентокси, гідроксипропоксибутокси, гідроксипропоксипропокси, гідроксіетоксипентокси, гідроксіетоксибутокси, гідроксіетоксипропокси, карбоксипентиніл, карбоксигептиніл, морфолінопропініл, етиніл, гідроксибутиніл, гідроксипентиніл, гідроксигептиніл, 2,3-дигідроксипропоксигептиніл, 2,3-дигідроксипропоксибутиніл,  $[\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3]\text{пропініл}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{пропініл}$ ,  $[\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2]\text{пропініл}$  або метоксикарбоніл, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 1, де

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  і  $\text{R}^5$  мають значення, визначені в одному з наступних (1) або (2):

(1)  $\text{R}^1$  являє собою метил або етил;

$\text{R}^4$  являє собою необов'язково заміщений атомом фтору  $\text{C}_{1-2}$ алкіл або феніл; та  $\text{R}^5$  являє собою  $\text{C}_{1-4}$ алкіл; або

(2)  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^5$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють  $\text{C}_{4-6}$  насичене карбоциклічне кільце; та

$\text{R}^4$  являє собою метил;  $\text{R}^3$  являє собою метил, заміщений Re;

- Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Ra; кожний Ra незалежно вибраний із атома галогену, необов'язково R<sup>11</sup>-заміщеного C<sub>2-6</sub>алкінілу і необов'язково R<sup>12</sup>-заміщеного C<sub>1-6</sub>алкокси;  
R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> кожний незалежно вибраний із азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу і -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;  
5 R<sup>39</sup> і R<sup>40</sup> кожний незалежно вибраний із атома водню і необов'язково метоксизаміщеного C<sub>1-2</sub>алкілу;  
Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, піридиніл або піримідиніл, де феніл, піридиніл і піримідиніл кожний необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними із Rb, Rc і Rd;  
10 Rb, Rc і Rd кожний незалежно вибраний із атома хлору, атома бромов, метилу, трифторметилу, фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>, піридинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>, піримідинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>, і тієнілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>; та  
15 кожний R<sup>14</sup> незалежно вибраний із атома галогену, ціано, метилу, трифторметилу, метокси, етоксид, групи -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> і метилтіо;  
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
9. Сполука за п. 1, де  
Rb являє собою атом галогену;  
20 Rc являє собою атом галогену, метил або трифторметил; та  
Rd являє собою атом галогену, метил, трифторметил, феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>, піридиніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>, піримідиніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>, або тієніл, необов'язково заміщений групою -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>,  
25 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
10. Сполука за п. 1, де  
Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Ra; R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> кожний незалежно вибраний із морфолінілу і групи -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;  
R<sup>4</sup> являє собою необов'язково заміщений атомом фтору C<sub>1-2</sub>алкіл або феніл;  
30 Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, піридиніл або піримідиніл, де феніл, піридиніл і піримідиніл кожний необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними із Rb, Rc і Rd;  
Rb являє собою атом фтору;  
Rc являє собою атом фтору, метил або трифторметил; та  
Rd являє собою атом галогену, метил або трифторметил, феніл, піридиніл або піримідиніл, де  
35 феніл, піридиніл і піримідиніл кожний необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>,  
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
11. Сполука за п. 1, де  
Re являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками Ra;  
40 1-3 замісники Ra являють собою один замісник, вибраний із Ri, Rj і Rk, два замісники, вибрані із комбінацій Ri і Rj, Ri і Rk і Rj і Rk, або три замісники Ri, Rj і Rk;  
Ri являє собою атом галогену;  
Rj являє собою атом галогену; та  
Rk являє собою гідроксид, C<sub>2-6</sub>алкініл, необов'язково заміщений замісником R<sup>11</sup>,  
45 або C<sub>1-6</sub>алкоксид, необов'язково заміщений замісником R<sup>12</sup>,  
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
12. Сполука за п. 8, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> кожний незалежно вибраний із морфолінілу і [N-((метоксид)етил)-N-(метил)аміно],  
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
50 13. Сполука за п. 1, де  
R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піролідинове кільце або піперидинове кільце;  
R<sup>4</sup> являє собою метил;  
R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений Re;  
55 Re являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Ra;  
кожний Ra незалежно вибраний із атома галогену і C<sub>1-4</sub>алкоксид, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками R<sup>12</sup>;  
кожний R<sup>12</sup> незалежно вибраний із піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу і -NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>;  
R<sup>39</sup> і R<sup>40</sup> кожний незалежно вибраний із атома водню і необов'язково метоксизаміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу;  
60

- Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними із Rb, Rc і Rd;  
Rb, Rc і Rd кожний незалежно вибраний із атома фтору, атома хлору, метилу, трифторметилу, піридинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>, і піримідинілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками R<sup>14</sup>; та
- 5 кожний R<sup>14</sup> незалежно вибраний із атома фтору, атома хлору, ціано, метилу, трифторметилу, і метилтію, або її фармацевтично прийнятна сіль.
14. Сполука за п. 1, де
- Ar<sup>1</sup> являє собою феніл або піридиніл;
- 10 Rd являє собою піридиніл або піримідиніл;
- R<sup>12</sup> вибраний із морфолінілу, [N-((метоксі)етил)-N-(метил)аміно] і [N,N-диметиламіно], або її фармацевтично прийнятна сіль.
15. Сполука за п. 1, де
- Ar<sup>1</sup> являє собою 4-(трифторметил)-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(4-трифторметилпіримідин-5-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-трифторметилпіримідин-4-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)феніл, 4-(трифторметил)-2-(2-ціанопіридин-4-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-метилтіопіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)феніл, 4-хлор-2-(4-трифторметилпіримідин-5-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)феніл, 4-хлор-2-(6-трифторметилпіримідин-4-іл)феніл або 4-хлор-2-(2-ціанопіридин-4-іл)феніл, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 20 16. Сполука, вибрана із наступних:
- (3S)-3-трет-бутил-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-3Н-піридазин-5-карбоксамід;
- 25 (3S)-3-трет-бутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;
- (3S)-3-трет-бутил-N-[4-хлор-2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;
- 30 (3S)-3-трет-бутил-N-[4-хлор-2-(6-метилсульфанілпіридин-3-іл)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;
- (3S)-3-трет-бутил-N-[2-(6-ціано-5-метилпіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)феніл]-1-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-4-гідрокси-2-метил-6-оксо-3Н-піридазин-5-карбоксамід;
- 35 6-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;
- 7-[[2,3-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 40 6-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 45 4-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]бутанова кислота;
- 5-[[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]пентанова кислота;
- 50 6-[[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]гексанова кислота;
- 7-[[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]фенокси]гептанова кислота;
- 55 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[(2S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 60

- (2S)-2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етиламіно]бутандіова кислота;
- 5 3-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етиламіно]пентандіова кислота;
- 6-(2,3-дифтор-4-(2-(метил(оксетан-3-іл)аміно)етокси)бензил)-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;
- 10 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[метил(оксетан-3-іл)аміно]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 7-(2,3-дифтор-4-(2-(метил(оксетан-3-іл)аміно)етокси)бензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 15 7-(4-(3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропокси)-2,3-дифторбензил)-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-(4-(трифторметил)-2-(6-(трифторметил)піримідин-4-іл)феніл)-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 6-[[2,3-дифтор-4-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]оксифеніл]метил]-9-гідрокси-5-метил-7-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-5,6-діазаспіро[3.5]нон-8-ен-8-карбоксамід;
- 20 7-[[2,3-дифтор-4-[4-[метил-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]-4-оксобутоксі]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 25 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-[метил-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно]етоксі]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід;
- 2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етиламіно]етансульфонова кислота та
- 30 2-[2-[2,3-дифтор-4-[[10-гідрокси-6-метил-8-оксо-9-[[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]карбамоїл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-7-іл]метил]феноксі]етиламіно]етансульфонова кислота;
- 35 або її фармацевтично прийнятна сіль.
17. Сполука, яка являє собою 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксіетил(метил)аміно]етокси]феніл]метил]-10-гідрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]феніл]-6,7-діазаспіро[4.5]дец-9-ен-9-карбоксамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.
18. Профілактичний і/або терапевтичний засіб для лікування захворювання, вибраного з гіперфосфатемії, вторинного гіперпаратиреозу і хронічної ниркової недостатності, де засіб
- 40 включає сполуку за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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