



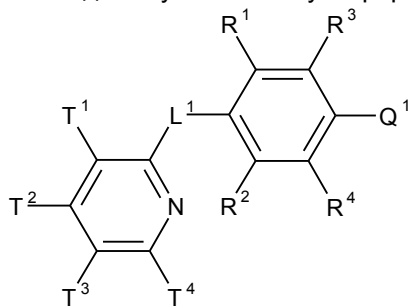
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112945** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 405/14** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**A61K 31/501** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)

A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2015 10712****(22)** Дата подання заявки: **13.06.2014****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.11.2016****(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/840,144****(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **27.06.2013****(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей про заявку: **10.03.2016, Бюл.№ 5****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **10.11.2016, Бюл.№ 21****(86)** Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/ІВ2014/062217, 13.06.2014****(72)** Винахідник(и):  
**Бродні Майкл Аарон (US),**  
**Дейворен Дженніфер Елізабет (US),**  
**Доней Еймі Бет (US),**  
**Єфремов Іван Вікторович (US),**  
**Ґрей Дейвід Лоуренс Фірман (US),**  
**Ґрін Майкл Ерік (US),**  
**Гендерсон Жаклін Луїз (US),**  
**Лі Чеваг (US),**  
**Менте Скот Річард (US),**  
**О'Ніл Стівен Віктор (US),**  
**Роджерз Брюс Нільсен (US),**  
**Чанґ Лі (US)****(73)** Власник(и):  
**ПФАЙЗЕР ІНК.,**  
235 East 42nd Street, New York, New York  
10017, United States of America (US)**(74)** Представник:  
**Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
WO 2013/030665 A1, 07.03.2013  
WO 2014/072881 A1, 15.05.2014  
WO 2014/119770 A1, 07.08.2014**(54) ГЕТЕРОАРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІГАНДІВ D1 ДОПАМІНУ****(57) Реферат:**

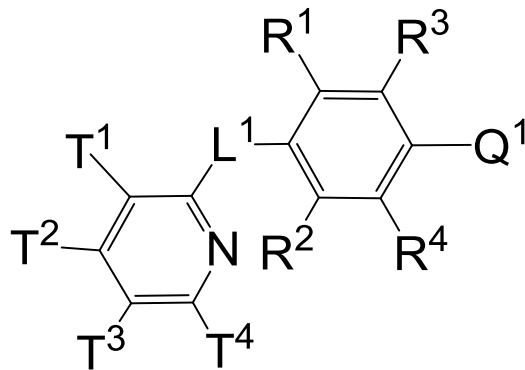
Винахід стосується сполуки формули I



I

UA 112945 C2

та їх фармацевтично прийнятних солей; способу одержання; проміжних сполук, застосованих в одержанні; та композицій, що містять такі сполуки або солі, та їх застосування в лікуванні D1-опосередкованих (або D1-асоційованих) розладів включаючи, наприклад, шизофренію (наприклад, її когнітивні та негативні симптоми), когнітивне порушення (наприклад, когнітивне порушення, пов'язане з шизофренією, ХА, ХП або з лікуванням фармакотерапією), вікове зниження когнітивної здібності, деменцію та хворобу Паркінсона.



## ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Винахід загалом стосується гетероароматичних сполук, які є лігандами D1 допаміну, наприклад, агоністами або частковими агоністами D1 допаміну.

## ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

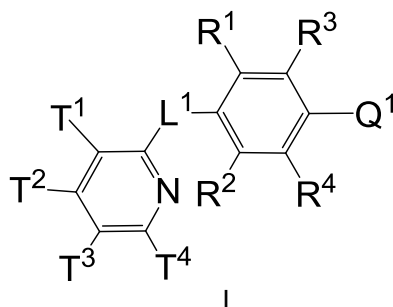
5 Допамін діє на нейрони через дві родини допамінових рецепторів, D1-подібних рецепторів (D1R) та D2-подібних рецепторів (D2R). Родина D1-подібних рецепторів складається з D1 та D5 рецепторів, які експресуються в багатьох ділянках головного мозку. D1 мРНК була виявлена, наприклад, в смугастому тілі та прилеглому ядрі. Дивись, наприклад, Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG "Dopamine receptors: from structure to function", Physiological  
10 Reviews 78:189–225 (1998). Фармакологічні дослідження повідомляли, що D1 та D5 рецептори (D1/D5), а саме D1-подібні рецептори пов'язані зі стимулюванням аденілілциклази, тоді як D2, D3 та D4 рецептори, а саме D2-подібні рецептори пов'язані з інгібуванням продукування цАМФ.

Рецептори D1 допаміну залучені в численні нейрофармакологічні та неврологічні функції. Наприклад, рецептори D1 залучені в різних типах функції пам'яті та синаптичної пластичності. Дивись, наприклад, Goldman-Rakic PS et al., "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction", Psychopharmacology 174(1):3-16 (2004). Більш того, рецептори D1 залучені в різних психіатричних, неврологічних, пов'язаних з неврологічним розвитком, нейродегенеративних, пов'язаних з настроєм, мотиваційних, метаболічних, серцево-судинних, ниркових, офтальмологічних, ендокринних та/або інших розладах, описаних в даному  
20 документі, включаючи шизофренію (наприклад, когнітивні та негативні симптоми в шизофренії), когнітивні порушення, пов'язані з терапією антагоністом D2, ADHD, імпульсивність, розлад аутистичного спектру, помірне когнітивне порушення (MCI), вікове зниження когнітивної здатності, деменцію Альцгеймера, хворобу Паркінсона (ХП), хорею Хантінгтона, депресію, тривожність, депресію резистентну до лікування (TRD), біполярний розлад, хронічну апатію, ангедонію, хронічну втому, посттравматичний стресовий розлад, сезонний афективний розлад, соціальний тривожний розлад, післяпологову депресію, синдром серотоніну, токсикоманію та наркотичну залежність, синдром Туретта, пізню дискінезію, сонливість, сексуальну дисфункцію, мігрень, системний червоний вовчак (СЧВ), гіперглікемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, сепсис, післяішемічний каналікулярний некроз, ниркову недостатність, стійкий набряк, нарколепсію, гіпертензію, застійну серцеву недостатність, післяопераційну очну гіпотонію, розлади сну, біль та інші розлади у ссавців. Дивись, наприклад, Goulet M, Madras BK "D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys", Journal of Pharmacology and Experimental Therapy 292(2):714-24 (2000); Surmeier DJ et al., "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", Prog. Brain Res. 183:149-67 (2010).  
35

Нові або покращені агенти, які модулюють (наприклад, агонізують або частково агонізують) D1 є необхідними для розробки нових фармацевтичних засобів для лікування захворювань або станів, пов'язаних з нерегульованою активацією D1, таких як ті, що описані в даному документі.

## СУТЬ ВИНАХОДУ

40 Винахід передбачає, частково, сполуку формули I:



45 або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

кожен з T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> та T<sup>4</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN, -SF<sub>5</sub>, -OH, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-OR<sup>c</sup>, -C(=O)-R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, -S-(C<sub>1-6</sub> алкілу), C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкокси, 5- або 6-членного гетероарилу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де кожен з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, -S-(C<sub>1-6</sub> алкілу) та C<sub>1-6</sub> алкокси є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), C<sub>1-4</sub> алкокси,  
50

C<sub>1-4</sub> галогеналкокси та -S-(C<sub>1-4</sub> алкілу); та де кожен з C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкокси, 5- або 6-членного гетероарилу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup> та T<sup>3</sup>, є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, оксо, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)OH, -C(=O)-C<sub>1-4</sub> алкілу, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub> алкілу, -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> гідроксилалкілу, C<sub>1-4</sub> ціаноалкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси та -S-(C<sub>1-4</sub> алкілу);

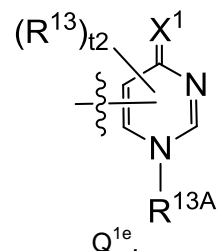
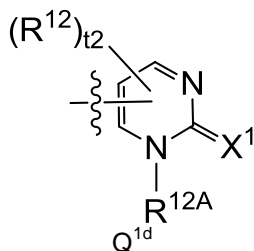
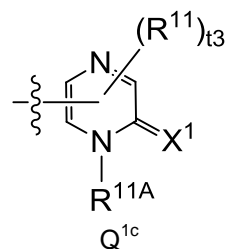
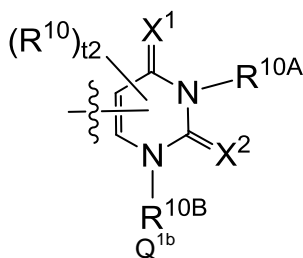
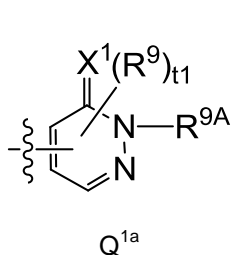
L<sup>1</sup> вибирають з групи, яка складається з O, S, NH, N(C<sub>1-4</sub> алкілу), N-(C<sub>1-2</sub> алкілу-C<sub>3-4</sub> циклоалкілу) та N(C<sub>3-6</sub> циклоалкілу);

кожен з R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з H, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу (наприклад, циклопропілу, циклобутилу, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілу або біцикло[1.1.1]пентан-2-ілу) та циклопропілметилу;

або R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, піролідиніл або 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл), необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, оксо, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> алкілу), -N(C<sub>1-4</sub> алкілу)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-C<sub>1-4</sub> алкілу, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub> алкілу, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub> алкілу), -C(=O)-N(C<sub>1-4</sub> алкілу)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> гідроксилалкілу, C<sub>1-4</sub> ціаноалкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, -S-(C<sub>1-4</sub> алкілу) та C<sub>1-4</sub> галогеналкокси;

кожен з R<sup>c</sup> та R<sup>d</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub> алкілом, C<sub>3-4</sub> циклоалкіл-C<sub>1-2</sub> алкілом- або C<sub>3-4</sub> циклоалкілом;

Q<sup>1</sup> вибирають з групи, яка складається з Q<sup>1a</sup>, Q<sup>1b</sup>, Q<sup>1c</sup>, Q<sup>1d</sup> та Q<sup>1e</sup>:



за умови, (а) що кільцевий атом карбону Q<sup>1</sup> кільця є приєднаним до бензольного кільця формули I, та (б) що коли L<sup>1</sup> є NH, то Q<sup>1</sup> кільце є заміщеним, щонайменше, одним не-H R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup> або R<sup>13A</sup>;

кожен з X<sup>1</sup> та X<sup>2</sup> незалежно є O або S;

кожен з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, та R<sup>4</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> та -OR<sup>8</sup>, де кожен з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу та гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -CN, оксо, -OH, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(=O)H, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> та -OR<sup>8</sup>;

або R<sup>2</sup> та R<sup>4</sup> разом з двома атомами карбону, до яких вони є приєднаними, утворюють анельований 5- або 6-членний гетероарил, анельоване 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, анельоване 5- або 6-членне циклоалкільне кільце, або анельоване бензольне кільце, де кожне з анельованих кілець є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -CN, -OH, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub>

галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси, та де анельоване гетероциклоалкільне кільце або анельоване циклоалкільне кільце є додатково необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 оксо;

$R^5$  є H,  $C_{1-4}$  алкілом,  $C_{1-4}$  галогеналкілом або  $C_{3-7}$  циклоалкілом;

5  $R^6$  є H або вибраним з групи, яка складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу- та (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу, -S- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)-O- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N( $C_{1-4}$  алкілу)<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

10 або  $R^5$  та  $R^6$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-10-членний гетероциклоалкіл або 5-10-членний гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, оксо, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)OH, -C(=O)-O- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N( $C_{1-4}$  алкілу)<sub>2</sub>, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

$R^7$  вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-4}$  алкілу та  $C_{3-7}$  циклоалкілу;

20  $R^8$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу- та (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OH, оксо, -S- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

25 кожен  $R^9$  та  $R^{12}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -SF<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу-, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -N( $R^7$ )(C(=O) $R^8$ ), -S(=O)<sub>2</sub>N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)-N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)- $R^8$ , -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, та -OR<sup>8</sup>, де кожен з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу- та (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу- є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -S-( $C_{1-4}$  алкілу), -S(=O)<sub>2</sub>-( $C_{1-4}$  алкілу),  $C_{6-10}$  арилокси, [( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілокси-, необов'язково заміщеного 1 або 2  $C_{1-4}$  алкілами], оксо, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)O- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> алкілу),  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

40 кожен з  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  та  $R^{13}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -SF<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу-, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -N( $R^7$ )(C(=O) $R^8$ ), -S(=O)<sub>2</sub>N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)-N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)- $R^8$ , -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> та -OR<sup>8</sup>, де кожен з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу- та (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу- є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -S-( $C_{1-4}$  алкілу), -S(=O)<sub>2</sub>-( $C_{1-4}$  алкілу),  $C_{6-10}$  арилокси, [( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілокси-, необов'язково заміщеного 1 або 2  $C_{1-4}$  алкілами], оксо, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)O- $C_{1-4}$  алкілу, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> алкілу),  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

55 кожен з  $R^{9A}$  та  $R^{10A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  гідроксилалкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу, -S(=O)<sub>2</sub>N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)-N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)- $R^8$ , -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>15</sup>, -C( $R^{14}$ )<sub>2</sub>-OH, -C( $R^{14}$ )<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H, -C( $R^{14}$ )<sub>2</sub>-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -C( $R^{14}$ )<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup>, -C( $R^{14}$ )<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>, -C( $R^{14}$ )<sub>2</sub>-N( $R^5$ )( $R^6$ ),

кожен з  $R^{10B}$ ,  $R^{11A}$ ,  $R^{12A}$  та  $R^{13A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксилалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{3-6}$  алкенілу,  $C_{3-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу-,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$  та  $-C(=O)-OR^8$ , де кожен з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$  циклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-4}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілу- та (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-4}$  алкілу- є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-S(C_{1-4} \text{ алкілу})$ ,  $-S(=O)_2(C_{1-4} \text{ алкілу})$ ,  $C_{6-10}$  арилокси, [( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілокси-, необов'язково заміщеного 1 або 2  $C_{1-4}$  алкілами], оксо,  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)-C_{1-4}$  алкілу,  $-C(=O)O-C_{1-4}$  алкілу,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(=O)-(C_{1-4} \text{ алкілу})$ ,  $-OC(=O)-C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

кожен  $R^{14}$  незалежно є H або вибраним з групи, яка складається з  $C_{1-10}$  алкілу,  $C_{3-14}$  циклоалкілу,  $C_{2-10}$  алкенілу,  $C_{2-10}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-14}$  циклоалкілу)- $C_{1-10}$  алкілу-, (4-14-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-10}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-10}$  алкілу-, (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-10}$  алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-OR^8$ ,  $-S(=O)_2-R^8$ ,  $C_{6-10}$  арилокси, [( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілокси- необов'язково заміщений 1 або 2  $C_{1-4}$  алкілами], оксо,  $-C(=O)H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

$R^{15}$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-20}$  алкілу,  $C_{3-14}$  циклоалкілу,  $C_{2-20}$  алкенілу,  $C_{2-20}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-14}$  циклоалкілу)- $C_{1-20}$  алкілу-, (4-10-членного гетероциклоалкілу)- $C_{1-20}$  алкілу-, ( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-20}$  алкілу-, (5-10-членного гетероарилу)- $C_{1-20}$  алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-OR^8$ ,  $-S(=O)_2-R^8$ ,  $C_{6-10}$  арилокси, [( $C_{6-10}$  арилу)- $C_{1-4}$  алкілокси-, необов'язково заміщеного 1 або 2  $C_{1-4}$  алкілами], оксо,  $-C(=O)H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

$t_1$  є 0, 1 або 2;

$t_2$  є 0 або 1; та

$t_3$  є 0, 1 або 2.

Винахід також стосується композиції (наприклад, фармацевтичної композиції), яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі є модуляторами D1 (наприклад, агоністами або частковими агоністами D1). Відповідно, винахід, крім того, стосується способу лікування D1-опосередкованого (або D1-асоційованого) розладу (наприклад, когнітивне порушення, таке як когнітивне порушення пов'язане з шизофренією, або когнітивне порушення, пов'язане з хворобою Альцгеймера; шизофренія; хвороба Альцгеймера; або хвороба Паркінсона), який включає введення ссавцю (наприклад, людині), що цього потребує, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в кількості ефективній для модулювання (наприклад, агонізування або часткового агонізування) D1.

Як використовується в даному документі, термін "n-членний", де n є цілим числом, як правило, описує кількість атомів, які утворюють кільце в фрагменті, де кількість атомів, які утворюють кільце є n. Наприклад, піридин є прикладом 6-членного гетероарильного кільця, та тіофен є прикладом 5-членної гетероарильної групи.

В різних місцях цього опису, замісники сполук за винаходом розкриваються в групах або в рядах. Спеціально призначеним є те, що винахід включає абсолютно всі конкретні підкомбінації членів таких груп та рядів. Наприклад, термін " $C_{1-6}$  алкіл" є спеціально призначеним, щоб включати  $C_1$  алкіл (метил),  $C_2$  алкіл (етил),  $C_3$  алкіл,  $C_4$  алкіл,  $C_5$  алкіл та  $C_6$  алкіл. Як інший приклад, термін "5-10-членна гетероарильна група" є спеціально призначеним, щоб включати будь-яку 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членну гетероарильну групу.

Як використовується в даному документі, термін "алкіл" визначається як такий, що включає насичені аліфатичні вуглеводні, які містять лінійні ланцюги та розгалужені ланцюги. В деяких варіантах здійснення, алкільна група має від 1 до 20 атомів карбону, від 1 до 10 атомів карбону,

від 1 до 6 атомів карбону або від 1 до 4 атомів карбону. Наприклад, термін "C<sub>1-20</sub> алкіл" стосується лінійних або розгалужених аліфатичних вуглеводневих ланцюгів від 1 до 20 атомів карбону; термін "C<sub>1-10</sub> алкілу" стосується лінійних або розгалужених аліфатичних вуглеводневих ланцюгів від 1 до 10 атомів карбону. Як інший приклад, як використовується в даному документі, термін "C<sub>1-6</sub> алкіл, " а також алкільні фрагменти інших груп, зазначених в даному документі (наприклад, C<sub>1-6</sub> алкокси), стосується лінійних або розгалужених радикалів від 1 до 6 атомів карбону (наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутил, трет-бутилу, н-пентилу або н-гексил). Як ще інший приклад, термін "C<sub>1-4</sub> алкіл" стосується лінійних або розгалужених аліфатичних вуглеводневих ланцюгів від 1 до 4 атомів карбону; термін "C<sub>1-3</sub> алкілу" стосується лінійних або розгалужених аліфатичних вуглеводневих ланцюгів від 1 до 3 атомів карбону; термін "C<sub>1-2</sub> алкілу" стосується лінійних або розгалужених аліфатичних вуглеводневих ланцюгів від 1 до 2 атомів карбону; та термін "C<sub>1</sub> алкіл" стосується метилу. Алкільна група необов'язково може бути заміщеною одним або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

Як використовується в даному документі, термін "алкеніл" стосується аліфатичних вуглеводнів, які мають, щонайменше, один карбон-карбон подвійний зв'язок, які містять лінійні ланцюги та розгалужені ланцюги, які мають, щонайменше, один карбон-карбон подвійний зв'язок. В деяких варіантах здійснення, алкенільна група має від 2 до 20 атомів карбону, від 2 до 10 атомів карбону, від 2 до 6 атомів карбону, від 3 до 6 атомів карбону або від 2 до 4 атомів карбону. Наприклад, як використовується в даному документі, термін "C<sub>2-20</sub> алкенілу" стосується ненасичених радикалів з лінійним або розгалуженим ланцюгом (які мають, щонайменше, один карбон-карбон подвійний зв'язок) з від 2 до 20 атомів карбону; термін "C<sub>2-10</sub> алкеніл" стосується ненасичених радикалів з лінійним або розгалуженим ланцюгом (які мають, щонайменше, один карбон-карбон подвійний зв'язок) з від 2 до 10 атомів карбону; термін "C<sub>3-6</sub> алкеніл" стосується ненасичених радикалів з лінійним або розгалуженим ланцюгом (які мають, щонайменше, один карбон-карбон подвійний зв'язок) з від 3 до 4 атомів карбону; та термін "C<sub>2-4</sub> алкеніл" стосується ненасичених радикалів з лінійним або розгалуженим ланцюгом (які мають щонайменше один карбон-карбон подвійний зв'язок) з від 2 до 4 атомів карбону. Як інший приклад, термін "C<sub>2-6</sub> алкеніл" означає ненасичені радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом (які мають, щонайменше, один карбон-карбон подвійний зв'язок) з від 2 до 6 атомів карбону, включаючи, але не обмежуючись цим, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, тощо. Алкенільна група необов'язково може бути заміщеною одним або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками. Коли сполуки формули I містять алкенільну групу, алкенільна група може існувати як чиста E форма, чиста Z форма, або будь-яка їх суміш.

Як використовується в даному документі, термін "алкініл" стосується аліфатичних вуглеводнів, які мають, щонайменше, один карбон-карбон потрійний зв'язок, що містять лінійні ланцюги та розгалужені ланцюги, які мають, щонайменше, один карбон-карбон потрійний зв'язок. В деяких варіантах здійснення, алкінільна група має від 2 до 20, від 2 до 10, від 2 до 6 або від 3 до 6 атомів карбону. Наприклад, як використовується в даному документі, термін "C<sub>2-6</sub> алкініл" стосується алкінільних радикалів з лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, як визначено вище, які мають від 2 до 6 атомів карбону. Як інший приклад, термін "C<sub>2-20</sub> алкініл" використовують в даному документі, щоб визначити алкінільні радикали з лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, як визначено вище, які мають від 2 до 20 атомів карбону; термін "C<sub>2-10</sub> алкініл" стосується алкінільних радикалів з лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, як визначено вище, які мають від 2 до 10 атомів карбону; та термін "C<sub>3-6</sub> алкініл" стосується алкінільних радикалів з лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, як визначено вище, які мають від 3 до 6 атомів карбону. Алкінільна група необов'язково може бути заміщеною одним або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

Як використовується в даному документі, термін "циклоалкіл" стосується насичених або ненасичених, неароматичних, моноциклічних або поліциклічних (таких як біциклічні) вуглеводневих кілець (наприклад, моноциклічних, таких як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, або біциклічних, включаючи спіро, анельовані або містчкові системи (такі як біцикло[1.1.1]пентаніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.2.1]октаніл або біцикло[5.2.0]нонаніл, декагідронафталеніл, тощо). Циклоалкільна група має від 3 до 15 атомів карбону. В деяких варіантах здійснення циклоалкіл може необов'язково містити один, два або більше некумулятивних неароматичних подвійних або потрійних зв'язків та/або від однієї до трьох оксо груп. В деяких варіантах здійснення, біциклоалкільна група має від 6 до 14 атомів карбону. Наприклад, термін "C<sub>3-14</sub> циклоалкіл"

стосується насичених або ненасичених, неароматичних, моноциклічних або поліциклічних (таких як біциклічні) вуглеводневих кілець з 3-14 утворюючими кільце атомами карбону (наприклад, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, біцикло[1.1.1]пентанілу або циклодеканілу); та термін "C<sub>3-7</sub> циклоалкіл" стосується насичених або ненасичених, неароматичних, моноциклічних або поліциклічних (таких як біциклічні) вуглеводневих кілець з 3-7 утворюючими кільце атомами карбону (наприклад, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілу або біцикло[1.1.1]пентан-2-ілу). Як інший приклад, термін "C<sub>3-6</sub> циклоалкіл" стосується насичених або ненасичених, неароматичних, моноциклічних або поліциклічних (таких як біциклічні) вуглеводневих кілець з 3-6 утворюючими кільце атомами карбону. Як ще інший приклад, термін "C<sub>3-4</sub> циклоалкіл" стосується циклопропілу або циклобутилу. Крім того, включеними у визначення циклоалкілу є фрагменти, які мають одне або більше ароматичних кілець (включаючи арил та гетероарил) анельованих з циклоалкілним кільцем, наприклад, бензо або тієніл похідні циклопентану, циклопентену, циклогексану, тощо (наприклад, 2,3-дигідро-1H-інден-1-іл або 1H-інден-2(3H)-он-1-іл). Циклоалкільна група не обов'язково може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

Як використовується в даному документі, термін "арил" стосується всіх-карбонових моноциклічних або анельовано-кільцевих поліциклічних ароматичних груп, які мають кон'юговану пі-електронну систему. Арильна група має 6 або 10 атомів карбону в кільці(ях). Найчастіше, арильна група має 6 атомів карбону в кільці. Наприклад, як використовується в даному документі, термін "C<sub>6-10</sub> арил" означає ароматичні радикали, які містять від 6 до 10 атомів карбону, такі як феніл або нафтил. Арильна група не обов'язково може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

Як використовується в даному документі, термін "гетероарил" стосується моноциклічних або анельовано-кільцевих поліциклічних ароматичних гетероциклічних груп з одним або більше гетероатомними кільцевими членами (утворюючими кільце атомами), кожен з яких незалежно вибраний з O, S та N в, щонайменше, одному кільці. Гетероарильна група має від 5 до 14 утворюючих кільце атомів, включаючи від 1 до 13 атомів карбону, та від 1 до 8 гетероатомів, вибраних з O, S та N. В деяких варіантах здійснення, гетероарильна група має від 5 до 10 утворюючих кільце атомів, включаючи від одного до чотирьох гетероатомів. Гетероарильна група також може містити від однієї до трьох оксо або тієно (тобто =S) груп. В деяких варіантах здійснення, гетероарильна група має від 5 до 8 утворюючих кільце атомів, включаючи один, два або три гетероатоми. Наприклад, термін "5-членний гетероарил" стосується моноциклічної гетероарильної групи, як визначено вище, з 5 утворюючими кільце атомами в моноциклічному гетероарильному кільці; термін "6-членний гетероарил" стосується моноциклічної гетероарильної групи, як визначено вище з 6 утворюючими кільце атомами в моноциклічному гетероарильному кільці; та термін "5- або 6-членний гетероарил" стосується моноциклічної гетероарильної групи, як визначено вище, з 5 або 6 утворюючими кільце атомами в моноциклічному гетероарильному кільці. Як інший приклад, термін "5-10-членний гетероарил" стосується моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи, як визначено вище з 5, 6, 7, 8, 9 або 10 утворюючими кільце атомами в моноциклічному або біциклічному гетероарильному кільці. Гетероарильна група не обов'язково може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками. Приклади моноциклічних гетероарилів включають ті, що з 5 утворюючими кільце атомами, включаючи від одного до трьох гетероатомів, або ті, що з 6 утворюючими кільце атомами, включаючи один, два або три гетероатоми нітрогену. Приклади анельованих біциклічних гетероарилів включають два анельованих 5- та/або 6-членних моноциклічних кільця, включаючи від одного до чотирьох гетероатомів.

Приклади гетероарильних груп включають піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, імідазоліл, піроліл, оксазоліл (наприклад, 1,3-оксазоліл, 1,2-оксазоліл), тіазоліл (наприклад, 1,2-тіазоліл, 1,3-тіазоліл), піразоліл, тетразоліл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазоліл), хіноліл, ізохіноліл, бензотієніл, бензофурил, індолил, 1H-імідазо[4,5-с]піридиніл, імідазо[1,2-а]піридиніл, 1H-піроло[3,2-с]піридиніл, імідазо[1,2-а]піразиніл, імідазо[2,1-с][1,2,4]триазиніл, імідазо[1,5-а]піразиніл, імідазо[1,2-а]піримідиніл, 1H-індазоліл, 9H-пуриніл, імідазо[1,2-а]піримідиніл, [1,2,4]три азоло[1,5-а]піримідиніл, [1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазиніл, ізоксазоло[5,4-с]піридазиніл, ізоксазоло[3,4-с]піридазиніл, піридон, піримідон, піразинон, піримідинон, 1H-імідазол-2(3H)-он, 1H-піроле-2,5-діон, 3-оксо-2H-піридазиніл, 1H-2-оксопіримідиніл, 1H-2-оксо піридиніл, 2,4(1H, 3H)-діоксопіримідиніл, 1H-2-оксопіразиніл, тощо. Гетероарильна група не обов'язково може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

Як використовується в даному документі, термін "гетероциклоалкіл" стосується моноциклічних або поліциклічних [включаючи 2 або більше кільця, які є з'єднаними разом, включаючи спіро, анельовані або місточкові системи, наприклад, біциклічну кільцеву систему], насичену або ненасичену, неароматичну 4-15-членну кільцеву систему (таку як 4-14-членна кільцева система, 4-10-членна кільцева система, 5-10-членна кільцева система, 4-7-членна кільцева система, 4-6-членна кільцева система або 5-6-членна кільцева система), включаючи 1-14 утворюючі кільце атоми карбону та 1-10 утворюючі кільце гетероатоми, кожен з яких незалежно вибраний з O, S та N. Наприклад, термін "4-14-членний гетероциклоалкіл" стосується моноциклічної або поліциклічної, насиченої або ненасиченої, неароматичної 4-14-членної кільцевої системи, яка містить один або більше утворюючих кільце гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з O, S та N; та термін "4-10-членний гетероциклоалкіл" стосується моноциклічної або поліциклічної, насиченої або ненасиченої, неароматичної 4-10-членної кільцевої системи, яка містить один або більше утворюючих кільце гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з O, S та N. Як інший приклад, термін "4-6-членний гетероциклоалкіл" стосується моноциклічної або поліциклічної, насиченої або ненасиченої, неароматичної 4-6-членної кільцевої системи, яка містить один або більше утворюючих кільце гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з O, S та N; та термін "5-то 6-членного гетероциклоалкілу" стосується моноциклічної або поліциклічної, насиченої або ненасиченої, неароматичної 5-6-членної кільцевої системи, яка містить один або більше утворюючих кільце гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з O, S та N. Гетероциклоалкільна група необов'язково може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками. Гетероциклоалкільна група також необов'язково може включати від одного до трьох оксо або тіоно груп.

Приклади таких гетероциклоалкільних кілець включають азетидиніл, тетрагідрофераніл, імідазолідиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, піразолідиніл, тіоморфолініл, тетрагідротіазиніл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, оксетаніл, тетрагідродіазиніл, оксазиніл, оксатіазиніл, хінуклідиніл, хроманіл, ізохроманіл, бензоксазиніл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-іл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл, 2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-он-2-іл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, тощо. Додаткові приклади гетероциклоалкільних кілець включають тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, імідазолідин-1-іл, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-4-іл, піролідин-1-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, 1,4-оксазепан-1-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тіазинан-3-іл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, 1,4-оксазин-4-іл, оксазолідиноніл, 2-оксопіперидиніл (наприклад, 2-оксопіперидин-1-іл), тощо. Крім того, включеними у визначення гетероциклоалкілу є фрагменти, що мають одне або більше ароматичних кілець (включаючи арил та гетероарилу) анельованих з неароматичним гетероциклоалкільним кільцем, наприклад, піридиніл, піримідиніл, тіофеніл, піразоліл, фталімідил, нафталімідил, та бензопохідні неароматичних гетероциклоалкільних кілець. Приклади таких ароматично-анельованих гетероциклоалкільних груп включають індолінільну, ізоіндолінільну, ізоіндолін-1-он-3-ільну, 5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-ільну, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-d]піримідин-6-ільну, 4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-c]піридин-5-ільну, 5,6-дигідротієно[2,3-c]піридин-7(4H)-он-5-ільну, 1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-c]піразол-5-ільну та 3,4-дигідроізохінолін-1(2H)-он-3-ільну групи. Гетероциклоалкільна група є необов'язково заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками. Приклади гетероциклоалкільних груп включають 5- або 6-членні моноциклічні кільця та 9- або 10-членні анельовані біциклічні кільця.

Як використовується в даному документі, термін "галоген" або "атом галогену" визначається як такий, що включає флуор, хлор, бром або йод.

Як використовується в даному документі, термін "галогеналкіл" стосується алкільної групи, яка має один або більше галогенових замісників (аж до пергалогеналкілу, тобто, кожен атом гідрогену алкільної групи заміщений на атом галогену). Наприклад, термін "C<sub>1-6</sub> галогеналкіл" стосується C<sub>1-6</sub> алкільної групи, яка має один або більше галогенових замісників (аж до пергалогеналкілу, тобто, кожен атом гідрогену алкільної групи заміщений на атом галогену). Як інший приклад, термін "C<sub>1-4</sub> галогеналкіл" стосується C<sub>1-4</sub> алкільної групи, яка має один або більше галогенових замісників (аж до пергалогеналкілу, тобто, кожен атом гідрогену алкільної групи заміщений на атом галогену); термін "C<sub>1-3</sub> галогеналкіл" стосується C<sub>1-3</sub> алкільної групи, яка має один або більше галогенових замісників (аж до пергалогеналкілу, тобто, кожен атом гідрогену алкільної групи заміщений на атом галогену); та термін "C<sub>1-2</sub> галогеналкіл" стосується C<sub>1-2</sub> алкільної групи (тобто метилу або етилу), яка має один або більше галогенових замісників

(аж до пергалогеналкілу, тобто, кожен атом гідрогену алкільної групи заміщений на атом галогену). Як ще інший приклад, термін "C<sub>1</sub> галогеналкіл" стосується метильної групи, яка має один, два або три галогенових замісники. Приклади галогеналкільних груп включають CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, тощо.

5 Як використовується в даному документі, термін "галогенциклоалкіл" стосується циклоалкільної групи, яка має один або більше галогенових замісників (аж до пергалогенциклоалкілу, тобто, кожен атом гідрогену циклоалкільної групи заміщений на атом галогену). Наприклад, термін "C<sub>3-4</sub> галогенциклоалкіл" стосується циклопропільної або циклобутильної групи, яка має один або більше галогенових замісників. Прикладом галогенциклоалкілу є 2-флуорциклопропан-1-іл.

10 Як використовується в даному документі, термін "алкокси" або "алкілокси" стосується -O- алкільної групи. Наприклад, термін "C<sub>1-6</sub> алкокси" або "C<sub>1-6</sub> алкілокси" стосується -O-(C<sub>1-6</sub> алкільної) групи; та термін "C<sub>1-4</sub> алкокси" або "C<sub>1-4</sub> алкілокси" стосується -O-(C<sub>1-4</sub> алкільної) групи. Як інший приклад, термін "C<sub>1-2</sub> алкокси" або "C<sub>1-2</sub> алкілокси" стосується -O-(C<sub>1-2</sub> алкільної) групи. 15 Приклади алкокси включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси та ізопропокси), трет-бутокси, тощо. Алкокси або алкілокси група необов'язково може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

20 Як використовується в даному документі, термін "галогеналкокси" стосується -O- галогеналкільної групи. Наприклад, термін "C<sub>1-6</sub> галогеналкокси" стосується -O-(C<sub>1-6</sub> галогеналкільної) групи. Як інший приклад, термін "C<sub>1-4</sub> галогеналкокси" стосується -O-(C<sub>1-4</sub> галогеналкільної) групи; та термін "C<sub>1-2</sub> галогеналкокси" стосується -O-(C<sub>1-2</sub> галогеналкільної) групи. Як ще інший приклад, термін "C<sub>1</sub> галогеналкокси" стосується метокси групи, яка має один, два або три галогенних замісники. Прикладом галогеналкокси є -OCF<sub>3</sub> або -OCHF<sub>2</sub>.

25 Як використовується в даному документі, термін "циклоалкокси" або "циклоалкілокси" стосується -O-циклоалкільної групи. Наприклад, термін "C<sub>3-7</sub> циклоалкокси" або "C<sub>3-7</sub> циклоалкілокси" стосується -O-(C<sub>3-7</sub> циклоалкільної) групи. Як інший приклад, термін "C<sub>3-6</sub> циклоалкокси" або "C<sub>3-6</sub> циклоалкілокси" стосується -O-(C<sub>3-6</sub> циклоалкільної) групи. Приклади циклоалкокси включають C<sub>3-6</sub> циклоалкокси (наприклад, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексаноокси, тощо). Циклоалкокси або циклоалкілокси група необов'язково 30 може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

Як використовується в даному документі, термін "C<sub>6-10</sub> арилокси" стосується -O-(C<sub>6-10</sub> арильної) групи. Прикладом C<sub>6-10</sub> арилокси група є -O-феніл [тобто, фенокси]. C<sub>6-10</sub> арилокси група необов'язково може бути заміщеною 1 або більше (наприклад, від 1 до 5) прийнятними замісниками.

35 Як використовується в даному документі, термін "флуоралкіл" стосується алкільної групи, яка має один або більше замісників флуору (аж до перфлуоралкілу, тобто, кожен атом гідрогену алкільної групи заміщений на флуор). Наприклад, термін "C<sub>1-2</sub> флуоралкіл" стосується C<sub>1-2</sub> алкільної групи, яка має один або більше замісників флуору (аж до перфлуоралкілу, тобто, кожен атом гідрогену C<sub>1-2</sub> алкільної групи заміщений на флуор). Як інший приклад, термін "C<sub>1</sub> флуоралкіл" стосується C<sub>1</sub> алкільної групи (тобто, метилу), яка має 1, 2 або 3 замісників флуору). Приклади флуоралкільних груп включають CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, тощо. 40

Як використовується в даному документі, термін "флуоралкокси" стосується -O- флуоралкільної групи. Наприклад, термін "C<sub>1-2</sub> флуоралкокси" стосується -O-C<sub>1-2</sub> флуоралкільної групи. Як інший приклад, термін "C<sub>1</sub> флуоралкокси" стосується метокси групи, яка має один, два або три замісники флуору. Прикладом C<sub>1</sub> флуоралкокси є -OCF<sub>3</sub> або -OCHF<sub>2</sub>. 45

Як використовується в даному документі, термін "гідроксилалкіл" або "гідроксіалкіл" стосується алкільної групи, яка має один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) OH замісників. Термін "C<sub>1-6</sub> гідроксилалкіл" або "C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл" стосується C<sub>1-6</sub> алкільної групи, яка має один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) OH замісників. Термін "C<sub>1-4</sub> гідроксилалкіл" або "C<sub>1-4</sub> гідроксіалкіл" стосується C<sub>1-4</sub> алкільної групи, яка має один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) OH замісників; термін "C<sub>1-3</sub> гідроксилалкіл" або "C<sub>1-3</sub> гідроксіалкіл" стосується C<sub>1-3</sub> алкільної групи, яка має один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) OH замісників; та термін "C<sub>1-2</sub> гідроксилалкіл" або "C<sub>1-2</sub> гідроксіалкіл" стосується C<sub>1-2</sub> алкільної групи, яка має один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) OH замісників. Прикладом гідроксилалкілу є -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. 50

55 Як використовується в даному документі, термін "ціаноалкіл" стосується алкільної групи, яка має один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) -CN (тобто -C≡N або ціано) замісників. Наприклад, Термін "C<sub>1-4</sub> ціаноалкіл" стосується C<sub>1-4</sub> алкільної групи, яка має один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) -CN замісників. Прикладом ціаноалкілу є -CH<sub>2</sub>-CN або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN.

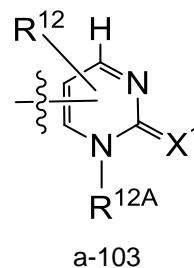
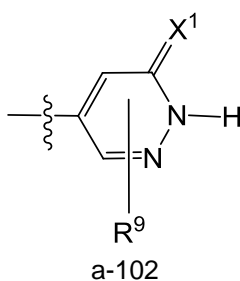
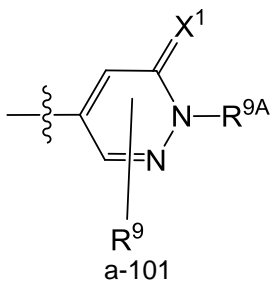
60 Як використовується в даному документі, термін "оксо" стосується =O. Коли оксо є замісником при атомі карбону, вони разом утворюють карбонільний фрагмент [-C(=O)-]. Коли

оксо є замісником при атомі сульфуру, вони разом утворюють сульфінільний фрагмент  $[-S(=O)-]$ ; коли дві оксо групи є замісниками при атомі сульфуру, вони разом утворюють сульфонільний фрагмент  $[-S(=O)_2-]$ .

Як використовується в даному документі, термін "необов'язково заміщений" означає, що заміщення є необов'язковим та, таким чином, включає як незаміщені, так і заміщені атоми та фрагменти. "заміщений" атом або фрагмент показує, що будь-який гідроген на визначеному атомі або фрагменті може бути заміщеним вибраним зі вказаної групи замісників (відповідно до цього кожен атом гідрогену на визначеному атомі або фрагменті є заміщеним вибраним зі вказаної групи замісників), за умови, що не перевищується нормальна валентність визначеного атома або фрагмента, та, що заміщення в результаті дає стабільну сполуку. Наприклад, якщо метильна група (тобто,  $CH_3$ ) є необов'язково заміщеною, то аж до 3 атомів гідрогену на атомі карбону можуть бути заміщеними на замісникові групи.

Як використовується в даному документі, якщо не зазначено інше, точка приєднання замісника може бути будь-яким прийнятним положенням замісника. Наприклад, піперидинілом може бути піперидин-1-іл (приєднаний через N атом піперидиніла), піперидин-2-іл (приєднаний через C атом в 2-положення піперидиніла), піперидин-3-іл (приєднаний через C атом в 3-положення піперидиніла), або піперидин-4-іл (приєднаний через C атом в 4-положення піперидиніла). Як інший приклад, піридинілом (або піридилом) може бути 2-піридиніл (або піридин-2-іл), 3-піридиніл (або піридин-3-іл) або 4-піридиніл (або піридин-4-іл).

Коли зв'язок із замісником є показаним, як такий, що перетинає зв'язок, який сполучає два атома в кільці, то такий замісник може приєднуватись до будь-якого з утворюючих кільце атомів в такому кільці, який може бути заміщеним (тобто, зв'язаний з одним або більше атомами гідрогену), якщо не вказано інше або інше не є явним з контексту. Наприклад, як показано в формулі a-101 нижче,  $R^9$  може бути приєднаним до будь-якого з двох кільцевих атомів карбону, кожен з яких несе атом гідрогену (але не показано), але не з N, до якого є приєднаним  $R^{9A}$  (навіть коли  $R^{9A}$  є H). Як інший приклад, як показано в формулі a-102 нижче,  $R^9$  може бути приєднаним до будь-якого з двох кільцевих атомів карбону, кожен з яких несе атом гідрогену (але не показано), але не з N, до якого, як показано, є приєднаним атом H. Як ще інший приклад, як показано в формулі a-103 нижче,  $R^{12}$  може бути приєднаним до будь-якого з двох кільцевих атомів карбону, кожен з яких несе атом гідрогену (але не показано), але не з кільцевим атомом карбону, до якого, як показано, є приєднаним атом H.



Коли заміщений або необов'язково заміщений фрагмент описується без зазначення атома, через який такий фрагмент є зв'язаним із замісником, то замісник може бути приєднаним через будь-який відповідний атом в такому фрагменті. Наприклад, в заміщеному арилалкілі, замісник на арилалкілі [наприклад,  $(C_{6-10}$  арил)- $C_{1-4}$  алкіл-] може бути приєднаним до будь-якого атома карбону в алкільній частині або в арильній частині арилалкілу. Комбінації замісників та/або змінних є допустимими, тільки якщо такі комбінації в результаті дають стабільні сполуки.

Як зазначено вище, сполуки формули I можуть існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей, таких як кислотні адитивні солі та/або основні адитивні солі сполук формули I. Вираз "фармацевтично прийятна(i) сіль(солі)", як використовується в даному документі, якщо не вказано інше, включає кислотні адитивні або основні солі, які можуть бути представлені для сполук формули I.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I включають їх кислотні адитивні та основні солі.

Прийнятні кислотні адитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетатну, адипатну, аспартатну, бензоатну, бензилатну, бікарбонатну/карбонатну, бісульфатну/сульфатну, боратну, камфорсульфонатну, цитратну, цикламатну, едизилатну, езилатну, форміатну, фумаратну, глюцептатну, глюконатну, глюкуронатну, гексафлуорфосфатну, гібензатну, гідрохлоридну/хлоридну,

гідробромідну/бромідну, гідройодидну/йодидну, ізетіонатну, лактатну, малатну, малеатну, малонатну, мезилатну, метилсульфатну, нафтилатну, 2-напсилатну, нікотинатну, нітратну, оротатну, оксалатну, пальмітатну, памоатну, фосфатну/гідрогенфосфатну/дигідрогенфосфатну, піроглутаматну, сахаратну, стеаратну, сукцинатну, танатну, тартратну, тозилатну, трифлуорацетатну та ксинафоатну солі.

Прийнятні основні солі утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглюміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку.

Крім того можуть утворюватися напівсолі кислот та основ, наприклад, гемісульфат та напівсолі кальцію.

Для огляду щодо прийнятних солей, дивись "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи одержання фармацевтично прийнятних солей сполук формули I є відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Як використовується в даному документі терміни "формула I", "формула I або її фармацевтично прийнятні солі", "фармацевтично прийнятні солі сполуки або сіль [формули I]", як встановлено, включають всі форми сполуки формули I, включаючи їх гідрати, сольвати, ізомери (включаючи, наприклад, ротаційні стереоізомери), кристалічні та некристалічні форми, ізоморфи, поліморфи, метаболіти та проліки.

Як відомо кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, аміносполуки (тобто, ті, які містять один або більше атомів нітрогену), наприклад, третинні аміни, можуть утворювати N-оксиди (також відомі як оксиди аміну або амін N-оксиди). N-оксид має формулу  $(R^{100}R^{200}R^{300})N^{+}O^{-}$ , де вихідний амін  $(R^{100}R^{200}R^{300})N$  може бути, наприклад, третинним аміном (наприклад, кожен з  $R^{100}$ ,  $R^{200}$ ,  $R^{300}$  незалежно є алкілом, арилалкілом, арилом, гетероарилом, або подібним), гетероциклічний або гетероароматичний амін [наприклад,  $(R^{100}R^{200}R^{300})N$  разом утворюють 1-алкілпіперидин, 1-алкілпіролідін, 1-бензилпіролідін, або піридин]. Наприклад, нітроген іміну, зокрема, нітроген гетероциклічного або гетероароматичного іміну, або атом нітрогену піридинового типу  $(\text{--}\overset{\xi}{N}\text{--}\overset{\xi}{\text{--}})$  [такий як атом нітрогену в піридині, піридазині або піразині], може

бути N-окисненим з утворенням N-оксиду, який містить групу  $(\text{--}\overset{\xi}{N}(\overset{O^{-}}{\text{--}})\text{--}\overset{\xi}{\text{--}})$ . Таким чином, сполука відповідно до винаходу, яка містить один або більше атомів нітрогену (наприклад, атом нітрогену іміну) може бути здатною утворювати її N-оксид (наприклад, моно-N-оксиди, біс-N-оксиди або мульти-N-оксиди, або їх суміші в залежності від кількості атомів нітрогену, здатних утворювати стабільні N-оксиди).

Як використовується в даному документі, термін "N-оксид(и)" стосується всіх можливих, та, зокрема, всіх стабільних, N-оксидних форм аміносполук (наприклад, сполук, які містять один або більше імінних атомів нітрогену), описаних в даному документі, таких як моно-N-оксиди (включаючи різні ізомери, коли більше ніж один атом нітрогену аміносполуки може утворювати моно-N-оксид) або мульти-N-оксиди (наприклад, bis-N-оксиди), або їх суміші в будь-якому співвідношенні.

Сполуки формули I та їх солі, описані в даному документі, додатково включають їх N-оксиди. Сполуки формули I (включаючи їх солі) можуть існувати в континуумі твердих станів, які знаходяться в діапазоні від повністю аморфного до повністю кристалічного. Термін "аморфний" стосується стану, в якому у матеріала відсутній далекий порядок на молекулярному рівні та, в залежності від температури, він може демонструвати фізичні властивості твердої речовини або рідини. Як правило, такі матеріали не дають характерної рентгенівської дифракційної картини та, в той же час демонструючи властивості твердої речовини, та більш формально описуються як рідина. При нагріванні відбувається зміна від очевидного твердого матеріалу до матеріалу з властивостями рідини, яка характеризується зміною стану, як правило, другого порядку ("точка слухання"). Термін "кристалічний" стосується твердої фази, в якій матеріал має регулярну впорядковану внутрішню структуру на молекулярному рівні та дає характерну рентгенівську дифракційну картину з визначеними піками. Такі матеріали при достатньому нагріванні також буде демонструвати властивості рідини, але зміна від твердої речовини до рідини характеризується фазовою зміною, як правило, першого порядку ("температура плавлення").

Сполуки формули I (включаючи їх солі) можуть існувати в несольватованій та сольватованій формах. Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, комплекс буде мати добре визначену стехіометрію, яка не залежить від вологості. Коли, однак, розчинник або вода є слабо зв'язаними, як в каналних сольватах та гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника буде

залежати від умов вологості та сухості. В таких випадках, нестехіометричне співвідношення буде нормою.

Сполуки формули I (включаючи їх солі) можуть існувати як клатрати або інші комплекси (наприклад, спів-кристали). Включеними в межі обсягу винаходу є комплекси, такі як клатрати, комплекси включення лікарський засіб-господар, де лікарський засіб та господар є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Крім того, включеними є комплекси сполук формули I, які містять два або більше органічних та/або неорганічних компоненти, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількості. Одержані в результаті комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими, або неіонізованими. Спів-кристали, як правило, визначаються, як кристалічні комплекси нейтральних молекулярних складових, які пов'язані один з одним через нековалентні взаємодії, але також може бути комплексом нейтральної молекули з сіллю. Спів-кристали можуть отримувати кристалізацією з розплаву, перекристалізацією з розчинників, або фізичним тонким подрібненням компонентів разом; дивись O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* 2004, 17, 1889-1896. Для загального огляду багатоконпонентних комплексів, дивись J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 1269-1288.

Сполуки за винаходом (включаючи їх солі) також можуть існувати в мезоморфному стані (мезофаза або рідкий кристал), коли вони знаходяться в прийнятних умовах. Мезоморфний стан є проміжним між справжнім кристалічним станом та справжнім рідким станом (або розплав, або розчин). Виникнення мезоморфізму, як результат зміни температури, описується як "термотропний", та, який є результатом додавання другого компонента, такого як вода або інший розчинник, описується як "ліотропний". Сполуки, які мають потенціал, щоб утворити ліотропні мезофазы, описуються як "амфіфільні", та складаються з молекул, які мають іонну (таку як  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$ , або  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) або неіонну (таку як  $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) полярну кінцеву групу. Для більшої інформації, дивись *Crystals and the Polarizing Microscope* by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970).

Винахід, крім того, стосується проліків сполук формули I. Таким чином, певні похідні сполук формули I, які можуть мати незначну або не мати власну фармакологічну активність можуть, коли вводяться в або на організм, перетворюються в сполуки формули I, які мають бажану активність, наприклад, гідролітичним розщепленням. Такі похідні називаються як "проліки." Додаткова інформація щодо застосування проліків може бути знайдена в *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки у відповідності з винаходом можуть, наприклад, отримувати заміщенням відповідних функціональностей, присутніх в сполуках формули I з певними фрагментами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі як "про-фрагменти" як описано, наприклад, в *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985), або in *Prodrugs: Challenges and Reward*, 2007 edition, edited by Valentino Stella, Ronald Borstwerdt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007).

Більш того, певні сполуки формули I самі по собі можуть діяти як проліки інших сполук формули I.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є метаболіти сполук формули I, які є сполуками, утвореними *in vivo* при введенні лікарського засобу.

Сполуки формули I (включаючи їх солі) включають всі стереоізомери та таутомери. Стереоізомери формули I включають цис та транс ізомери, оптичні ізомери, такі як R та S енантіомери, діастереомери, геометричні ізомери, ротаційні ізомери, атропоізомери та конформаційні ізомери сполук формули I, включаючи сполуки, які демонструють більше, ніж один тип ізомерії; та їх суміші (такі як рацемати та діастереомерні пари). Крім того, включеними є кислотні адитивні або основні адитивні солі, де протійон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічні, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

В деяких варіантах здійснення, сполуки формули I (включаючи їх солі) можуть мати асиметричні атоми карбону. Зв'язки карбон-карбон сполук формули I можуть бути зображені в даному документі, використовуючи суцільну лінію (—), суцільну клиновидну лінію (▴), або пунктирну клиновидну лінію (⋯). Застосування суцільної лінії, щоб зобразити зв'язки з асиметричними атомами карбону, є призначеним, щоб показати, що всі можливі стереоізомери (наприклад, конкретні енантіомери, рацемічні суміші, тощо) при такому атомі карбону є включеними. Застосування або суцільної, або пунктирної клиновидної лінії, щоб зобразити зв'язки з асиметричним атомом карбону, є призначеним, щоб показати, що тільки показаний стереоізомер призначений для того, щоб бути включеним. Можливо, що сполуки

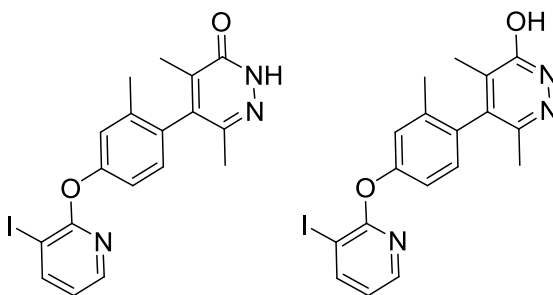
формули I можуть містити більше, ніж один асиметричний атом карбону. В даних сполуках, застосування суцільної лінії, щоб зобразити зв'язки з асиметричними атомами карбону, є призначеним, щоб показати, що всі можливі стереоізомери призначені для того, щоб бути включеним. Наприклад, якщо не вказано інше, передбачається, що сполуки формули I можуть

існувати як енантіомери та діастереомери, або як рацемати та їх суміші. Застосування суцільної лінії, щоб зобразити зв'язки з одним або більше асиметричними атомами карбону в сполуці формули I, та застосування суцільної, або пунктирної клиновидної лінії, щоб зобразити зв'язки з іншими асиметричними атомами карбону в тій самій сполуці, є призначеними, щоб показати, що суміш діастереомерів є присутньою.

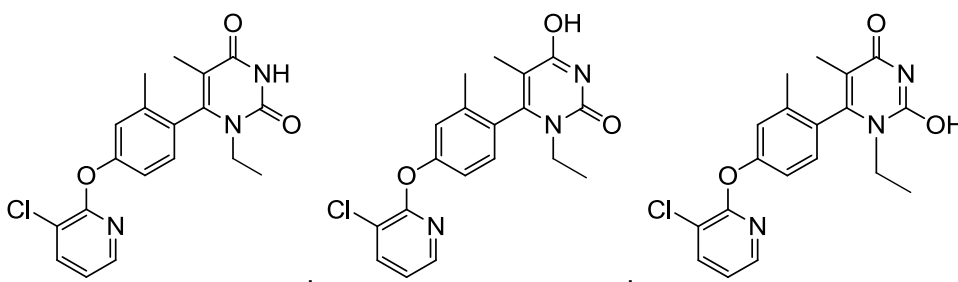
В деяких варіантах здійснення, сполуки формули I (включаючи їх солі) можуть існувати в та/або бути виділеними як атропоізомери (наприклад, один або більше атропоенантіомери). Такі кваліфіковані фахівці в даній галузі повинні визнати, що атропоізомерія може існувати в сполуці, яка має два або більше ароматичних кільця (наприклад, два ароматичні кільця, зв'язані через одинарний зв'язок). Дивись, наприклад, Freedman, T. B. et al., *Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism*. Chirality 2003, 15, 743–758; та Bringmann, G. et al., *Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds*. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 5384–5427.

Коли будь-який рацемат кристалізується, то можливими є кристали двох різних типів. Першим типом є рацемічна сполука (справжній рацемат), де одержаною є одна гомогенна форма кристалу, що містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другим типом є рацемічна суміш або конгломерат, де одержаними є дві форми кристалу в еквівалентних або різних молярних кількостях, де кожна містить один енантіомер.

Сполуки формули I (включаючи їх солі) можуть демонструвати явище таутомерії та структурної ізомерії. Наприклад, сполуки формули I можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну та імінну форму, амідну та імідокислотну форму, та кето та енамінну форму, та геометричні ізомери та їх суміші. Всі такі таутомерні форми є включеними в межі обсягу сполук формули I. Таутомери можуть існувати як суміші таутомерного набору в розчині. В твердій формі, як правило, один таутомер переважає. Навіть, не зважаючи на те, що може бути описаним один таутомер, представлений винахід включає всі таутомери сполук формули I. Наприклад, коли один з наступних двох таутомерів за винаходом є розкритим в експериментальному розділі в даному документі, то такі кваліфіковані фахівці в даній галузі легко визнають, що винахід також включає інші.



Як інший приклад, коли один з наступних трьох таутомерів за винаходом є розкритим в експериментальному розділі в даному документі, то такі кваліфіковані фахівці в даній галузі легко визнають, що винахід також включає кожен з інших.



Винахід включає всі фармацевтично прийнятні ізотопно-мічені сполуки формули I (включаючи їх солі), де один або більше атомів є заміщеними на атоми, які мають однаковий

атомний номер, але атомну масу або масовий номер відмінний від атомної маси або масового номеру, який переважає в природі.

Приклади ізотопів, прийнятних для включення в сполуки за винаходом (включаючи їх солі) включають ізотопи гідрогену, такі як  $^2\text{H}$  та  $^3\text{H}$ , карбону, такі як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{14}\text{C}$ , хлору, такі як  $^{36}\text{Cl}$ , флуору, такі як  $^{18}\text{F}$ , йоду, такі як  $^{123}\text{I}$  та  $^{125}\text{I}$ , нітрогену, такі як  $^{13}\text{N}$  та  $^{15}\text{N}$ , кисню, такі як  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  та  $^{18}\text{O}$ , фосфору, такі як  $^{32}\text{P}$ , та сульфуру, такі як  $^{35}\text{S}$ .

Деякі ізотопно-мічені сполуки формули I, наприклад, ті, в які введено радіоактивний ізоотоп, є корисними в лікарському засобі та/або при вивченні розподілення в тканині субстрату. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто,  $^3\text{H}$ , та карбону-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , є особливо корисними для даної мети з точки зору легкості їх введення та здатності до детектування.

Заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , може принести певні терапевтичні переваги, що є результатом більш високої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного *in vivo* періоду напів-виведення або зниженої необхідної дози, та звідси може бути переважною в деяких ситуаціях.

Заміщення на позитрон-випромінюючі ізотопи, такі як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  та  $^{13}\text{N}$ , можуть бути корисними в позитронно-емісійних томографічних (PET) дослідженнях для вивчення зайнятості рецептора субстрату.

Ізотопно-мічені сполуки формули I (включаючи їх солі), як правило, можуть одержувати, застосовуючи способи перетворення, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі, або застосовуючи способи аналогічні до тих, які описані в супроводжуючих прикладах та отриманнях, застосовуючи відповідний ізотопно-мічений реагент замість неміченого реагенту, який застосовували раніше.

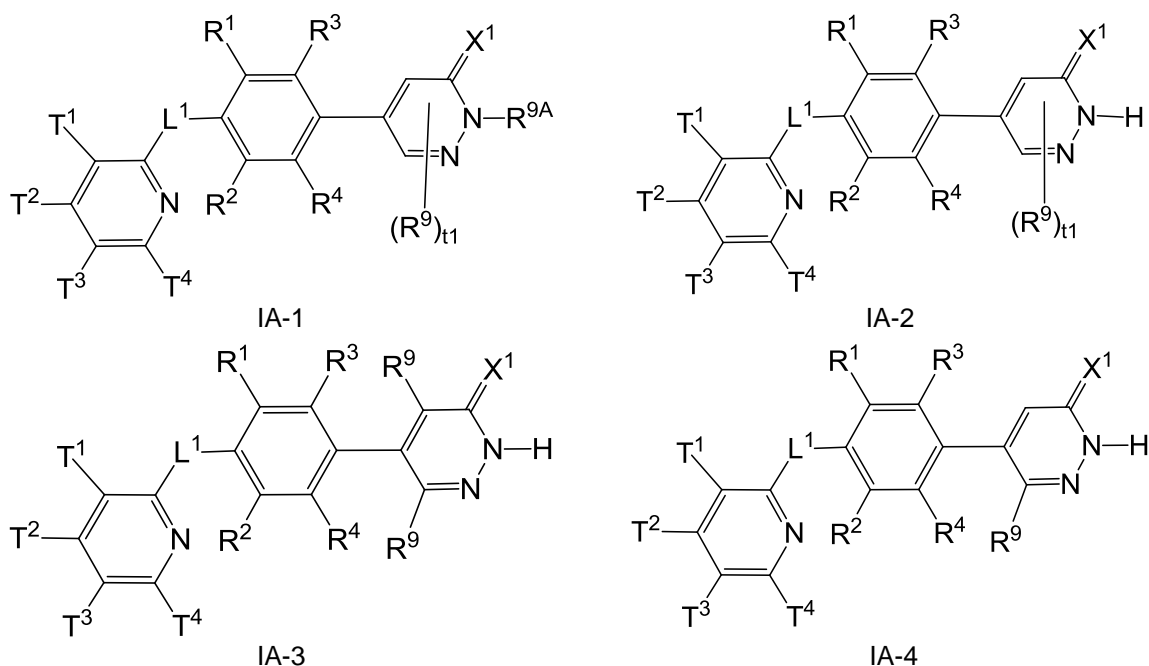
Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $L^1$  є O.

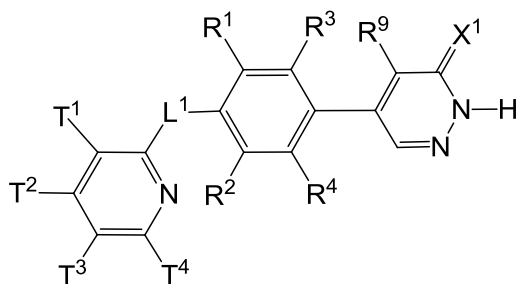
Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $L^1$  є S.

Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $L^1$  є NH, N( $\text{C}_{1-4}$  алкіл), N( $-\text{C}_{1-2}$  алкіл- $\text{C}_{3-4}$  циклоалкіл), або N( $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл). В наступному варіанті здійснення,  $L^1$  є NH.

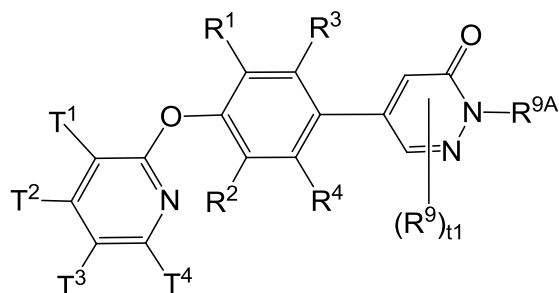
Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, де  $Q^1$  є  $Q^{1a}$ . В наступному варіанті здійснення,  $X^1$  є O.

Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, де сполукою формули I є сполука формули IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9 або IA-10:

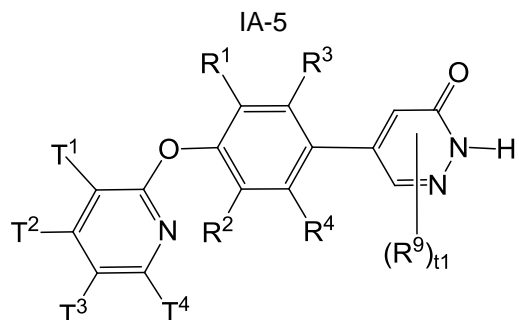




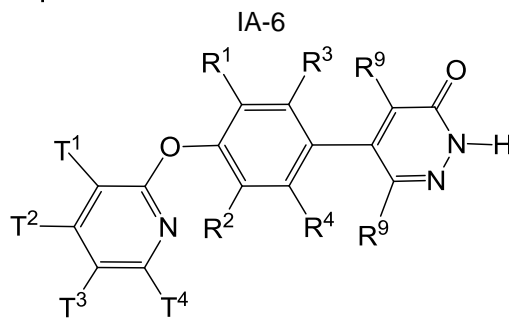
IA-5



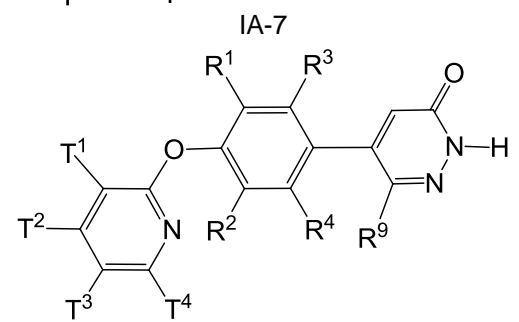
IA-6



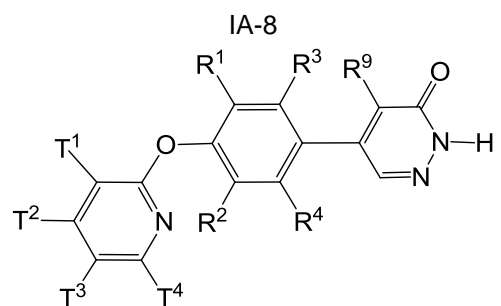
IA-7



IA-8



IA-9



IA-10.

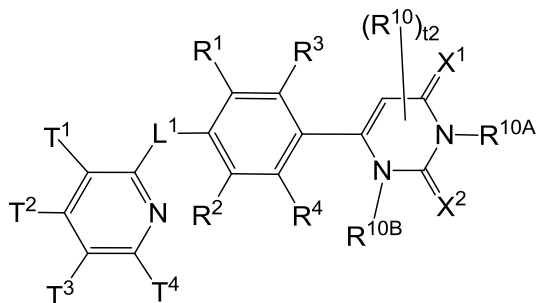
В одному варіанті здійснення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де  $Q^1$  є  $Q^{1a}$ , або в одному варіанті здійснення сполуки формули IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, або IA-10, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен  $R^9$  незалежно вибирають з групи, яка складається з -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$  алкіл з  $R^9$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $R^9$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та  $R^6$  вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  гідроксилалкілу, алілу,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-C(R^{14})_2-OH$ ,  $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ ,  $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ , та  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ . В наступному варіанті здійснення, кожен  $R^9$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  галогеналкілу та циклопропілу. В ще наступному варіанті здійснення, кожен  $R^9$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу та циклопропілу. В все ще наступному варіанті здійснення, кожен  $R^9$  незалежно є метилом або етилом. В ще наступному варіанті здійснення, кожен  $R^9$  є метилом.

В одному варіанті здійснення сполуки формули IA-1 або IA-6, або її фармацевтично прийнятної солі,  $R^{9A}$  вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  гідроксилалкілу та алілу. В наступному варіанті здійснення,  $R^{9A}$  не є H.

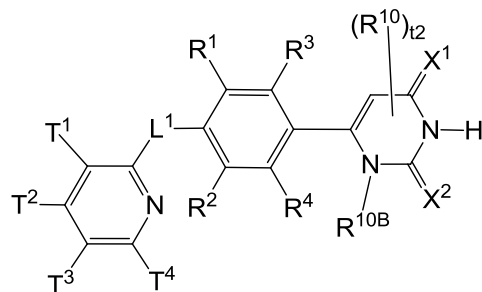
В одному варіанті здійснення сполуки формули IA-1 або IA-6, або її фармацевтично прийнятної солі,  $R^{9A}$  вибирають з групи, яка складається з H,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-C(R^{14})_2-OH$ ,  $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ ,  $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-C(R^{14})_2-OR^{15}$  та  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ . В наступному варіанті здійснення,  $R^{9A}$  вибирають з групи, яка складається з H,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OS(=O)_2H$ ,  $-CH_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2-OR^{15}$  та  $-CH_2-OC(=O)-R^{15}$ . В ще наступному варіанті здійснення,  $R^{9A}$  не є H.

Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, де  $Q^1$  є  $Q^{1b}$ . В наступному варіанті здійснення,  $X^1$  є O. В іншому наступному варіанті здійснення,  $X^2$  є O. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $X^1$  та  $X^2$  є O.

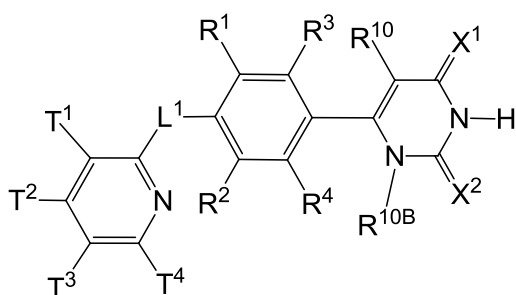
Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполукою формули I є сполука формули IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, або IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 або IB-10:



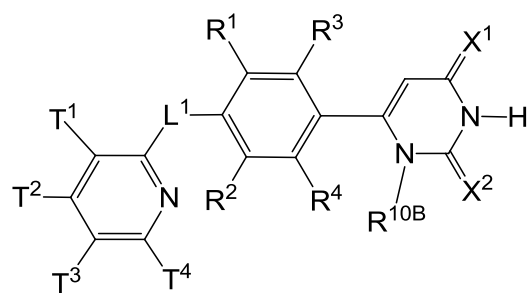
IB-1



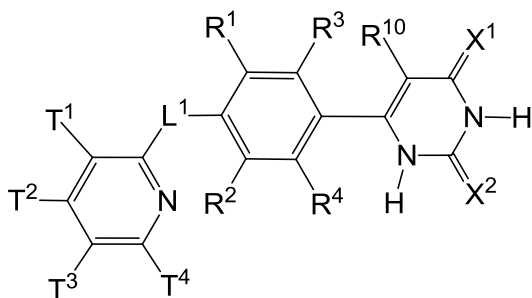
IB-2



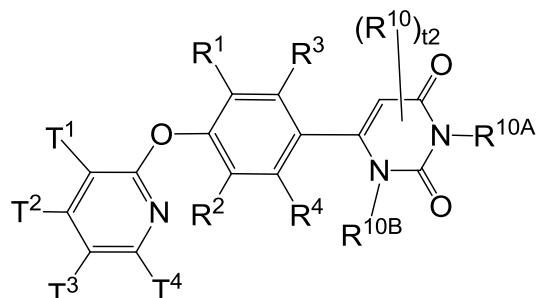
IB-3



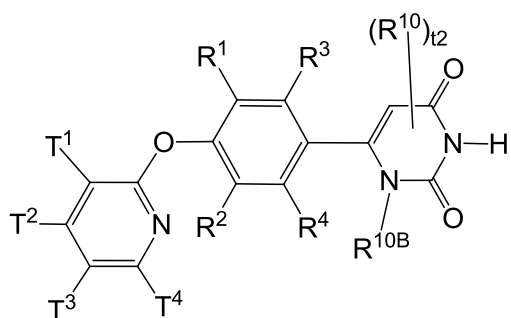
IB-4



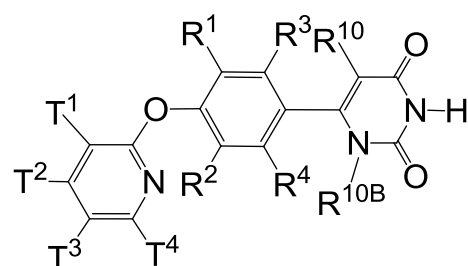
IB-5



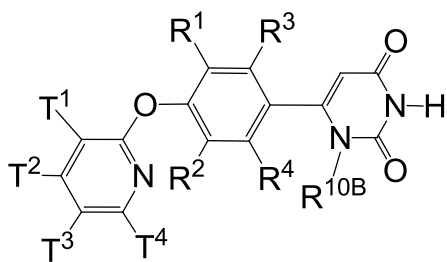
IB-6



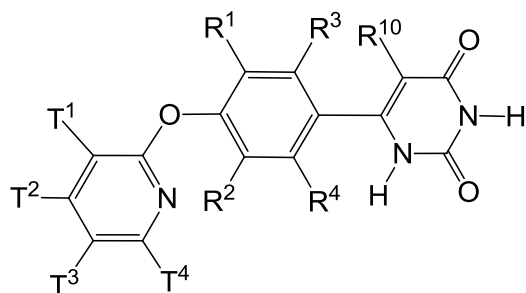
IB-7



IB-8



IB-9



IB-10

В одному варіанті здійснення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом, де  $Q^1$  є  $Q^{1b}$ , або в одному варіанті здійснення сполуки формули IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 або IB-10, або її фармацевтично прийнятної солі, за винаходом:

5  $R^{10}$  вибирають з групи, яка складається з  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$  алкіл з  $R^{10}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $R^{10}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

$R^{10A}$  вибирають з групи, яка складається з  $H$ ,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  гідроксилалкілу,  $C_{2-4}$  алкенілу,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-C(R^{14})_2-OH$ ,  $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ ,  $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-C(R^{14})_2-OR^{15}$  та  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ ; та

15  $R^{10B}$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$  алкіл з  $R^{10B}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $R^{10B}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси.

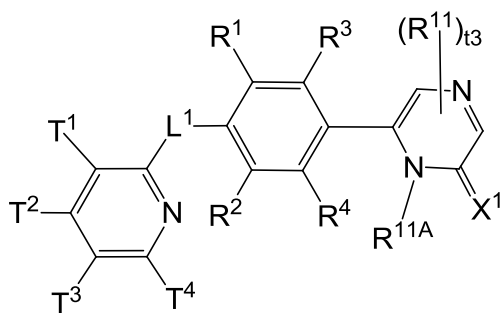
В наступному варіанті здійснення зазначеної вище сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де  $Q^1$  є  $Q^{1b}$ , або в наступному варіанті здійснення зазначеної вище сполуки формули IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 або IB-10, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $R^{10}$  та  $R^{10B}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  галогеналкілу та циклопропілу. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{10}$  та  $R^{10B}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу та циклопропілу. В все ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{10}$  та  $R^{10B}$  незалежно є метилом або етилом. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{10}$  та  $R^{10B}$  є метилом.

30 В одному варіанті здійснення сполуки формули IB-1 або IB-6, або її фармацевтично прийнятної солі,  $R^{10A}$  вибирають з групи, яка складається з  $H$ ,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  гідроксилалкілу та  $C_{2-4}$  алкенілу (наприклад, алілу). В наступному варіанті здійснення,  $R^{10A}$  не є  $H$ .

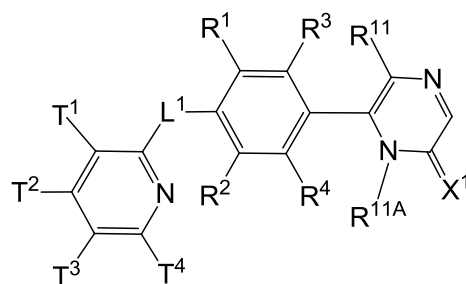
В одному варіанті здійснення сполуки формули IB-1 або IB-6, або її фармацевтично прийнятної солі,  $R^{10A}$  вибирають з групи, яка складається з  $H$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-C(R^{14})_2-OH$ ,  $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ ,  $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-C(R^{14})_2-OR^{15}$  та  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ . В наступному варіанті здійснення,  $R^{10A}$  вибирають з групи, яка складається з  $H$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OS(=O)_2H$ ,  $-CH_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2-OR^{15}$  та  $-CH_2-OC(=O)-R^{15}$ . В ще наступному варіанті здійснення,  $R^{10A}$  не є  $H$ .

Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $Q^1$  є  $Q^{1c}$ . В наступному варіанті здійснення,  $X^1$  є  $O$ .

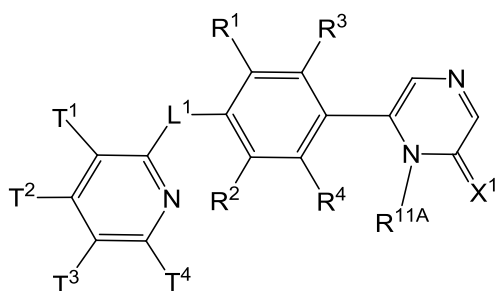
Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполукою формули I є сполука формули IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 або IC-6:



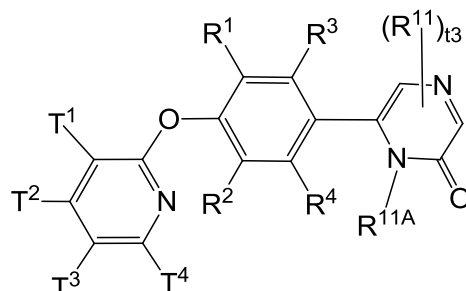
IC-1



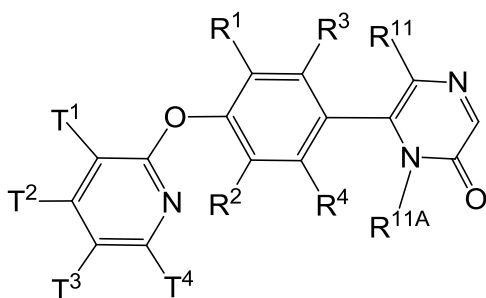
IC-2



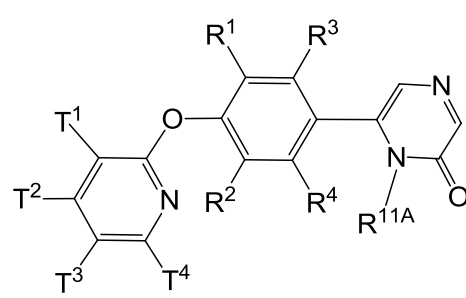
IC-3



IC-4



IC-5



IC-6.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом, де  $Q^1$  є  $Q^{1c}$ , або в одному варіанті здійснення сполуки формули IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 або IC-6, або її фармацевтично прийнятної солі, за винаходом:

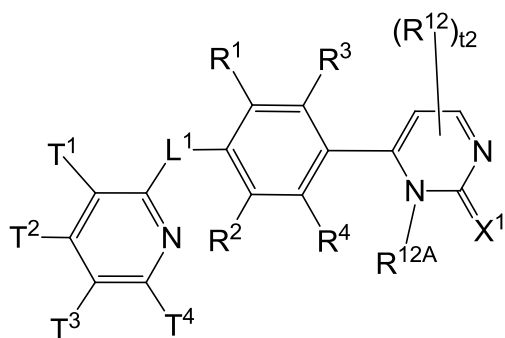
- 5      кожен  $R^{11}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$  алкіл з  $R^{11}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $R^{11}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та
- 10       $R^{11A}$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$  алкіл з  $R^{11A}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $R^{11A}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси.

- В наступному варіанті здійснення зазначеної вище сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де  $Q^1$  є  $Q^{1c}$ , або в наступному варіанті здійснення зазначеної вище сполуки формули IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 або IC-6, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $R^{11}$  та  $R^{11A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  галогеналкілу та циклопропілу. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{11}$  та  $R^{11A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу та циклопропілу. В все ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{11}$  та  $R^{11A}$  незалежно є метилом або етилом. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{11}$  та  $R^{11A}$  є метилом.

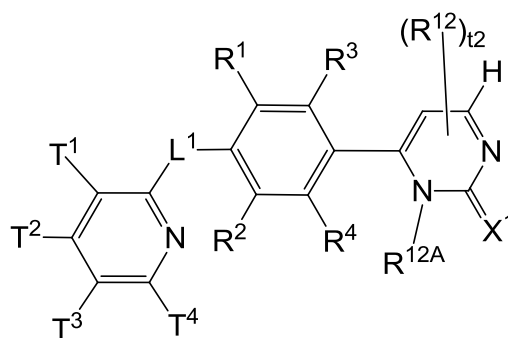
Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $Q^1$  є  $Q^{1d}$ . В наступному варіанті здійснення,  $X^1$  є O.

Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполукою формули I є сполука формули ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9 або ID-10:

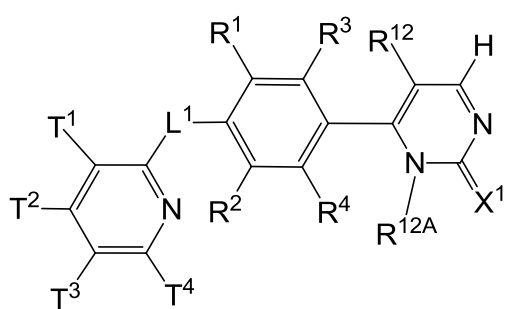
5



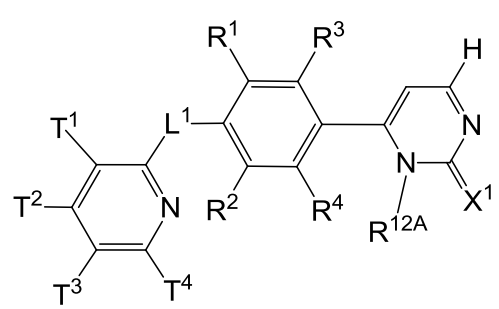
ID-1



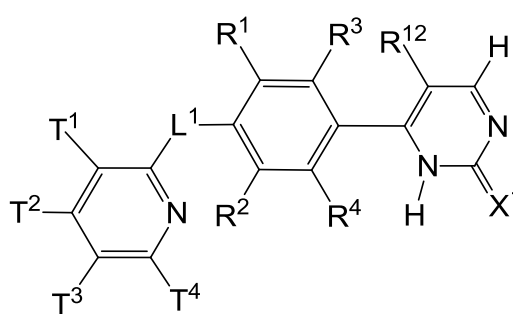
ID-2



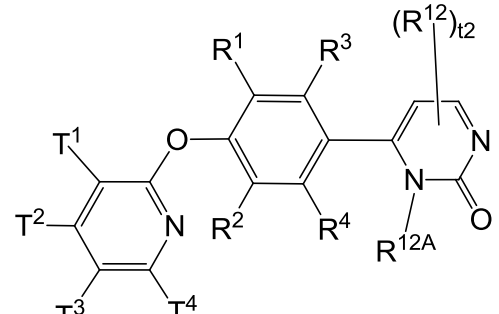
ID-3



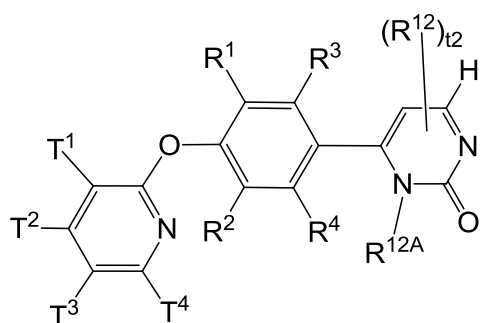
ID-4



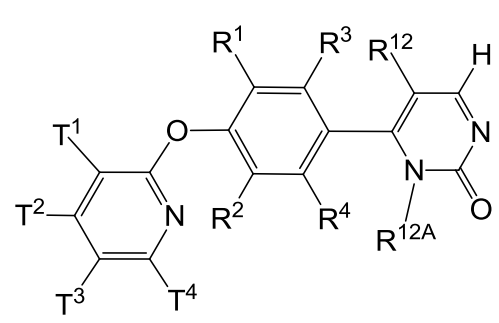
ID-5



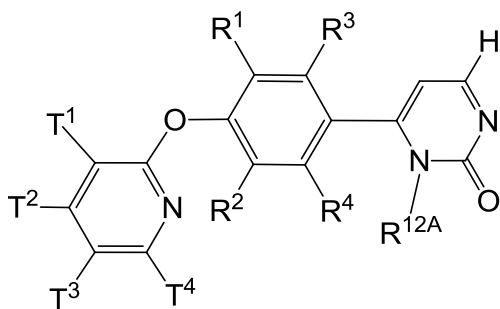
ID-6



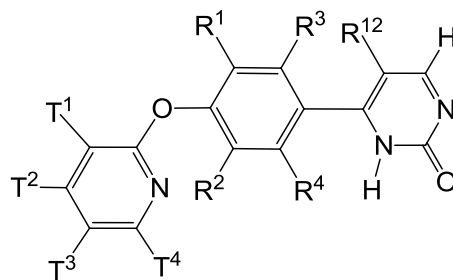
ID-7



ID-8



ID-9

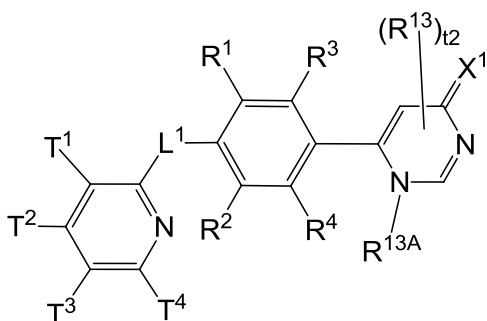


ID-10.

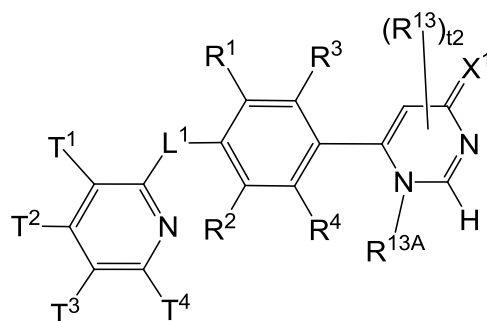
В одному варіанті здійснення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де Q<sup>1</sup> є Q<sup>1d</sup>, або в одному варіанті здійснення сполуки формули ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9 або ID-10, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен R<sup>12</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з -CN, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>3-4</sub> циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де C<sub>1-4</sub> алкіл з R<sup>12</sup> є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub> алкокси та C<sub>1-4</sub> галогеналкокси; та де кожен з C<sub>3-4</sub> циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з R<sup>12</sup> є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> гідроксилалкілу, C<sub>1-4</sub> ціаноалкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси та C<sub>1-4</sub> галогеналкокси; та R<sup>12A</sup> вибирають з групи, яка складається з C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>3-4</sub> циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де C<sub>1-4</sub> алкіл з R<sup>12A</sup> є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub> алкокси та C<sub>1-4</sub> галогеналкокси; та де кожен з C<sub>3-4</sub> циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з R<sup>12A</sup> є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> гідроксилалкілу, C<sub>1-4</sub> ціаноалкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси та C<sub>1-4</sub> галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення, кожен з R<sup>12</sup> та R<sup>12A</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з C<sub>1-3</sub> алкілу, C<sub>1-3</sub> галогеналкілу та циклопропілу. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з R<sup>12</sup> та R<sup>12A</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з C<sub>1-3</sub> алкілу та циклопропілу. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з R<sup>12</sup> та R<sup>12A</sup> незалежно є метилом або етилом. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з R<sup>12</sup> та R<sup>12A</sup> є метилом.

Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q<sup>1</sup> є Q<sup>1e</sup>. В наступному варіанті здійснення, X<sup>1</sup> є O.

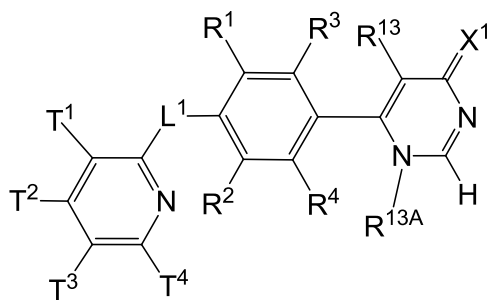
Варіантом здійснення винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполукою формули I є сполука формули IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, або IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9 або IE-10:



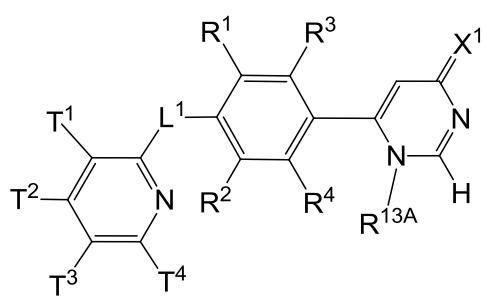
IE-1



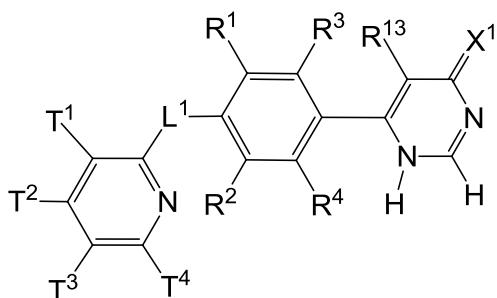
IE-2



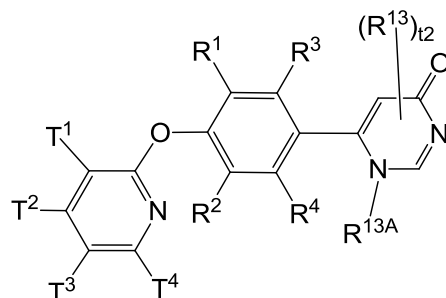
IE-3



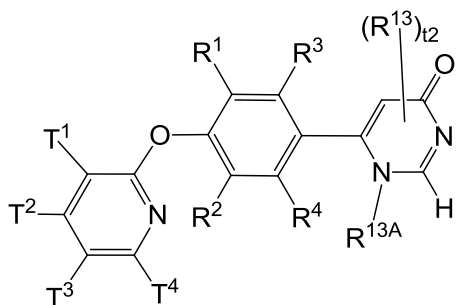
IE-4



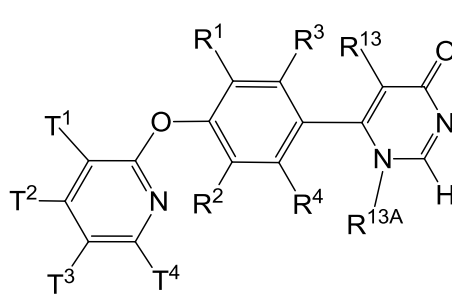
IE-5



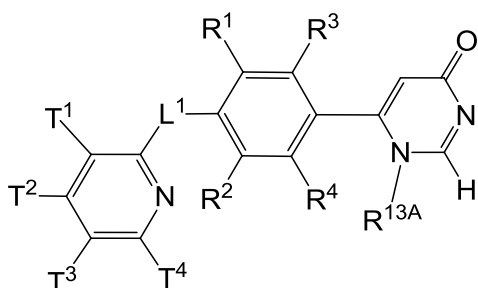
IE-6



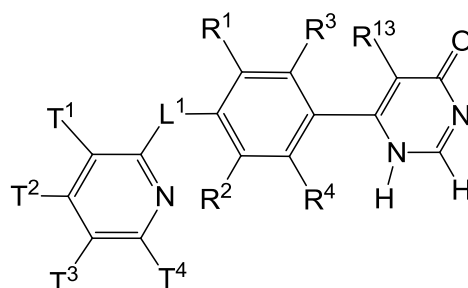
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10.

- В одному варіанті здійснення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де  $Q^1$  є  $Q1^e$ , або в одному варіанті здійснення сполуки формули IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9 або IE-10, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен  $R^{13}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$  алкілу з  $R^{13}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $R^{13}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та  $R^{13A}$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$  алкіл з  $R^{13A}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $R^{13A}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$

галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  галогеналкілу та циклопропілу. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу та циклопропілу. В все ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  незалежно є метилом або етилом. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  є метилом.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10, тобто, сполуки формули IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, IB-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, ID-10, IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9 або IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{3-6}$  циклоалкілу, -C(=O)-(C<sub>1-4</sub> алкілу), -C(=O)OH та C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub> алкілу), де кожен з  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{3-6}$  циклоалкілу є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -C<sub>1-4</sub> алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{3-4}$  циклоалкілу, де кожен з  $C_{1-4}$  алкілу та  $C_{1-4}$  алкокси з  $R^1$  та  $R^2$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де  $C_{3-4}$  циклоалкіл з  $R^1$  та  $R^2$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно є H, метилом або галогеном (наприклад, F). В все ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно є H або галогеном (наприклад, F). В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^1$  та  $R^2$  є H.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN, -C<sub>1-4</sub> алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{3-4}$  циклоалкілу, де кожен з  $C_{1-4}$  алкілу та  $C_{1-4}$  алкокси з  $R^3$  та  $R^4$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де  $C_{3-4}$  циклоалкіл з  $R^3$  та  $R^4$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  незалежно є H, F, Cl, CN або метилом, де метил є необов'язково заміщеним 1, 2, або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH та  $C_{1-4}$  алкокси. В ще наступному варіанті здійснення,  $R^3$  є H; та  $R^4$  є H, галогеном або метилом, де метил є необов'язково заміщеним 1, 2, або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH та  $C_{1-4}$  алкокси. В все ще наступному варіанті здійснення,  $R^3$  є H, та  $R^4$  є метилом.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно є H, метилом або галогеном (наприклад, F або Cl); та кожен з  $R^3$  та  $R^4$  незалежно є H, галогеном (наприклад, F або Cl), CN або метил, де метил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH та  $C_{1-4}$  алкокси. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  є H, та  $R^4$  є H, галогеном або метилом. В ще наступному варіанті здійснення,  $R^4$  є H або метилом. В все ще наступному варіанті здійснення,  $R^4$  є метилом.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10) або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $R^1$  та  $R^3$  незалежно є H, галогеном, -CN, метилом або метокси, де кожен з метилу та метокси є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH та  $C_{1-4}$  алкокси; та  $R^2$  та  $R^4$  разом з двома атомами карбону, до яких вони є приєднаними, утворюють анельований 5- або 6-членний гетероарил, анельоване 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, анельоване 5- або 6-членне циклоалкільне кільце, або анельоване бензольне кільце, де кожен з анельованих кілець є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -CN, -OH,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкокси, та де анельоване гетероциклоалкільне кільце або анельоване циклоалкільне кільце є додатково необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 оксо. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^1$  та  $R^3$  незалежно є H, галогеном, -CN, метилом,  $C_{1-4}$  флуоралкілом, метокси або  $C_1$

флуоралкокси. В ще наступному варіанті здійснення,  $R^2$  та  $R^4$  разом з двома атомами карбону, до яких вони є приєднаними, утворюють необов'язково заміщений анельований 5- або 6-членний гетероарил. В все ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^1$  та  $R^3$  є H.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{2-4}$  алкенілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси та  $C_{3-4}$  циклоалкілу, де кожен з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{2-4}$  алкенілу та  $C_{1-4}$  алкокси з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси; та де  $C_{3-4}$  циклоалкіл з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  ціаноалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C_{3-4}$  циклоалкілу та  $C_{3-4}$  галогенциклоалкілу. В наступному варіанті здійснення, щонайменше, один з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  є іншим, ніж H.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^1$  є іншим, ніж H. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену,  $C_{3-4}$  циклоалкілу,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси, де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу та  $C_{1-4}$  алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену та -OH. В ще наступному варіанті здійснення,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену,  $C_{3-4}$  циклоалкілу,  $C_{3-4}$  галогенциклоалкілу,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В все ще наступному варіанті здійснення,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену, циклопропілу, галогенциклопропілу, метилу, етилу,  $C_{1-2}$  галогеналкілу,  $C_{1-2}$  гідроксилалкілу, метокси, етокси та  $C_{1-2}$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену, циклопропілу, галогенциклопропілу, метилу,  $C_1$  галогеналкілу, метокси та  $C_1$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{3-4}$  циклоалкілу,  $C_{3-4}$  галогенциклоалкілу,  $C_{1-4}$  алкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкілу.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-4}$  алкілу та  $C_{1-4}$  галогеналкілу. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з метилу, етилу та  $C_{1-2}$  галогеналкілу. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  є  $C_{1-2}$  галогеналкілом (наприклад,  $C_{1-2}$  флуоралкілом).

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з метокси, етокси та  $C_{1-2}$  галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  є  $C_{1-2}$  галогеналкокси (наприклад,  $C_{1-2}$  флуоралкокси).

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^1$  є галогеном.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{3-4}$  циклоалкілу та  $C_{3-4}$  галогенциклоалкілу. В наступному варіанті здійснення,  $T^1$  є  $C_{3-4}$  циклоалкілом.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^2$  вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN,  $C_{3-4}$  циклоалкілу,  $C_{3-4}$  галогенциклоалкілу,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси, де кожен з  $C_{3-4}$  циклоалкілу та  $C_{1-4}$  алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену та -OH. В наступному варіанті здійснення,  $T^2$  вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN,  $C_{3-4}$  циклоалкілу,  $C_{3-4}$  галогенциклоалкілу,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{1-4}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та  $C_{1-4}$  галогеналкокси. В ще наступному варіанті здійснення,  $T^2$  вибирають з групи, яка складається з

H, галогену, метилу, етилу, C<sub>1-2</sub> галогеналкілу, C<sub>1-2</sub> гідроксилалкілу, C<sub>1-2</sub> алкокси та C<sub>1-2</sub> галогеналкокси. В все ще наступному варіанті здійснення, T<sup>2</sup> вибирають з групи, яка складається з H, галогену, метилу, -CH<sub>2</sub>OH та C<sub>1</sub> галогеналкілу. В ще наступному варіанті здійснення, T<sup>2</sup> є H.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі, T<sup>3</sup> вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN, C<sub>3-4</sub> циклоалкілу, C<sub>3-4</sub> галогенциклоалкілу, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>1-4</sub> гідроксилалкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси та C<sub>1-4</sub> галогеналкокси. В наступному варіанті здійснення, T<sup>3</sup> вибирають з групи, яка складається з H, галогену, метилу, -CH<sub>2</sub>OH та C<sub>1</sub> галогеналкілу (наприклад, C<sub>1</sub> флуоралкілу). В ще наступному варіанті здійснення, T<sup>3</sup> є H.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^4$  є H, галогеном, метилом,  $-CH_2OH$  або  $C_1$  галогеналкілом. В наступному варіанті здійснення,  $T^4$  є H або F. В ще наступному варіанті здійснення,  $T^4$  є H.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $T^1$ ,  $T^2$  та  $T^3$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену,  $C_{1-2}$  алкілу,  $C_{1-2}$  галогеналкілу,  $C_{1-2}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-2}$  алкокси,  $C_{1-2}$  галогеналкокси, циклопропілу та галогенциклопропілу; та  $T^4$  є H. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $T^1$ ,  $T^2$  та  $T^3$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, метилу,  $C_1$  галогеналкілу,  $-CH_2OH$ , циклопропілу, метокси та  $C_1$  галогеналкокси; та  $T^4$  є H. В ще наступному варіанті здійснення, кожен з  $T^1$ ,  $T^2$  та  $T^3$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену (F, Cl, Br або I), метилу,  $C_1$  флуоралкілу (наприклад,  $CF_3$  або  $CHF_2$ ),  $-CH_2OH$ , циклопропілу, метокси та  $C_1$  флуоралкокси (наприклад,  $-OCF_3$  або  $-OCHF_2$ ); та  $T^4$  є H. В все ще наступному варіанті здійснення,  $T^1$  є іншим, ніж H, та, щонайменше, один з  $T^2$  та  $T^3$  є H. В наступному варіанті здійснення, кожен з  $T^2$  та  $T^3$  є H.

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятої солі,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену (F, Cl, Br, або I), метилу,  $-CH_2OH$ ,  $C_1$  флуоралкілу (наприклад,  $CF_3$  або  $CHF_2$ ), метокси,  $C_1$  флуоралкокси (наприклад,  $-OCF_3$  або  $-OCHF_2$ ), циклопропілу та флуорциклопропілу; та кожен з  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4 \in H$ .

В одному варіанті здійснення сполуки формули I (наприклад, сполуки однієї з формул IA-1 – IA-10, IB-1 – IB-10, IC-1 – IC-6, ID-1 – ID-10 та IE-1 – IE-10), або її фармацевтично прийнятної солі,  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену,  $C_{1-2}$  алкілу,  $C_{1-2}$  галогеналкілу,  $C_{1-2}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-2}$  алкокси,  $C_{1-2}$  галогеналкокси, циклопропілу та галогенциклопропілу; кожен з  $T^2$  та  $T^3$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену,  $C_{1-2}$  алкілу,  $C_{1-2}$  галогеналкілу,  $C_{1-2}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-2}$  алкокси,  $C_{1-2}$  галогеналкокси, циклопропілу та галогенциклопропілу; та  $T^4$  є H. В одному наступному варіанті здійснення, один з  $T^2$  та  $T^3$  є H, та інший не є H. В іншому наступному варіанті здійснення,  $T^2$  є H, та  $T^3$  не є H. В ще іншому варіанті здійснення,  $T^2$  не є H, та  $T^3$  є H.

В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-1 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-2 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-3 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-4 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-5 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-6 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-7 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-8 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-9 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IA-10 або її сіллю.

В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IB-1 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IB-2 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IB-3 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IB-4 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IB-5 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IB-6 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або її сіль є сполукою формули IB-7 або її сіллю. В одному варіанті здійснення, сполука формули I або





сполука або її сіль є сполукою формули ID-9 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули ID-10 або її сіль.

В одному варіанті здійснення сполуки формули IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9 або IE-10, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  галогеналкілу та циклопропілу; кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно є H, метилом або галогеном (наприклад, F); кожен з  $R^3$  та  $R^4$  незалежно є H, F, Cl, CN або метилом, де метил є необов'язково заміщеним 1, 2, або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -ОН та  $C_{1-4}$  алкокси;  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену,  $C_{1-2}$  алкілу,  $C_{1-2}$  галогеналкілу,  $C_{1-2}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-2}$  алкокси,  $C_{1-2}$  галогеналкокси, циклопропілу та галогенциклопропілу; кожен з  $T^2$  та  $T^3$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену,  $C_{1-2}$  алкілу,  $C_{1-2}$  галогеналкілу,  $C_{1-2}$  гідроксилалкілу,  $C_{1-2}$  алкокси,  $C_{1-2}$  галогеналкокси, циклопропілу та галогенциклопропілу; та  $T^4$  є H. В одному наступному варіанті здійснення, кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$  алкілу та циклопропілу; кожен з  $R^1$  та  $R^2$  є H;  $R^3$  є H; та  $R^4$  є метилом. В ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-1 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-2 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-3 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-4 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-5 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-6 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-7 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-8 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-9 або її сіллю. В іншому ще одному наступному варіанті здійснення, сполука або її сіль є сполукою формули IE-10 або її сіллю.

В одному варіанті здійснення, винахід також передбачає одну або більше сполук, описаних в прикладах 1-81 в розділі приклади представленої заявки, та фармацевтично прийнятних солей сполук або N-оксидів.

Один варіант здійснення винаходу передбачає сполуку, вибрану з:

(-)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

(-)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

(-)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

(-)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

(-)-6-(4-{[3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

(+)-5-(4-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону;

6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)сульфаніл]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

5-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону;

5-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону;

5-{4-[(3-йодпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону;

(-)-6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

5-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону;

5-(4-{[3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону;

5-(4-{[4-метокси-3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону;

(+)-4,6-диметил-5-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піридазин-3(2H)-ону;

6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіриазин-2(1H)-ону;

6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-ону; та

1-циклопропіл-6-(4-((3-(дифлуорметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилфеніл)-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід також передбачає композиції (наприклад, фармацевтичні композиції), які містять сполуку формули I (включаючи її фармацевтично прийнятну сіль). Відповідно, в одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить (терапевтично ефективну кількість) сполуку формули I (або її фармацевтично прийнятну сіль) та не обов'язково, яка містить фармацевтично прийнятний носій. В одному наступному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить (терапевтично ефективну кількість) сполуку формули I (або її фармацевтично прийнятну сіль), не обов'язково, яка містить фармацевтично прийнятний носій та, не обов'язково, щонайменше, один додатковий медичний або фармацевтичний агент (такий як антипсихотичний агент або агент проти шизофренії, описані нижче). В одному варіанті здійснення, додатковим медичним або фармацевтичним агентом є агент проти шизофренії, як описано нижче.

Фармацевтично прийнятний носій може включати будь-який загальноприйнятий фармацевтичний носій або ексципієнт. Прийнятні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду та різні органічні розчинники (такі як гідрати та сольвати). Фармацевтичні композиції можуть, якщо потрібно, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, ексципієнти, тощо. Таким чином, для перорального введення, таблетки, які містять різні ексципієнти, такі як лимонна кислота, можуть застосовуватися разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, альгінова кислота та певні комплексні силікати, та зі зв'язуючими агентами, такими як сахароза, желатин та гуміарабік. Крім того, змащувальні агенти, такі як магнію стеарат, натрію лаурилсульфат та тальк часто є корисними для цілей таблетування. Тверді композиції аналогічного типу також можуть застосовуватись в м'яких та твердих наповнених желатинових капсулах. Необмежуючі приклади матеріалів, таким чином, включають лактозу або молочний цукор та високомолекулярні поліетилєнґліколі. Коли водні суспензії або еліксири є необхідними для перорального введення, активна сполука в ній може поєднуватись з різними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, пігментами або барвниками та, якщо потрібно, емульгуючими агентами або суспендуєчими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленґліколь, гліцерин або їх комбінаціями.

Фармацевтична композиція може, наприклад, бути в формі прийнятній для перорального введення, такої як таблетка, капсула, драже, порошок, препарат з уповільненим вивільненням, розчин або суспензія, для парентеральної ін'єкції, такої як стерильний розчин, суспензія або емульсія, для місцевого введення, такої як мазь або крем, або для ректального введення, такої як супозиторії.

Ілюстративні форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленґліколю або декстрози. Такі лікарські форми можуть бути буферизованими, якщо потрібно.

Фармацевтична композиція може знаходитись в одиничних лікарських формах, прийнятних для одноразового введення точних дозувань. Кваліфікований фахівець в даній галузі прийме до уваги, що композиція може бути сформульована в суб-терапевтичному дозуванні, таким чином передбачаються багаторазові дози.

В одному варіанті здійснення композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I (або її фармацевтично прийнятну сіль) та фармацевтично прийнятний носій.

Сполуки формули I (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) є модуляторами D1. В деяких варіантах здійснення, сполука формули I є агоністом D1 [тобто, яка зв'язує (яка мають афінність до) та активує D1 рецептори]. В деяких варіантах здійснення, застосовуючи допамін як еталонний повний агоніст D1, сполука формули I є суперагоністом (тобто, сполука, яка є здатною продукувати більшу максимальну відповідь, ніж ендогенний агоніст D1, допамін, для D1 рецептора, та, таким чином, демонструючи ефективність більшу, ніж приблизно 100 %, наприклад, 120 %). В деяких варіантах здійснення, застосовуючи допамін як еталонний повний агоніст, сполука формули I є повним агоністом D1 (тобто, яка має ефективність приблизно 100 %, наприклад, 90 %-100 %, в порівнянні з допаміном). В деяких варіантах здійснення, застосовуючи допамін як еталонний повний агоніст D1, сполука формули I є частковим агоністом [тобто, сполука, яка має тільки часткову ефективність (тобто, меншу, ніж 100 %, наприклад, 10 %-80 % або 50 %-70 %) щодо D1 рецептора по відношенню до повного агоніста, допаміна, хоча він зв'язує та активує D1 рецептор]. Агоніст D1 (включаючи суперагоніст, повний агоніст та частковий агоніст) може агонізувати або частково агонізувати активність D1. В деяких варіантах здійснення, EC<sub>50</sub> сполуки формули I по відношенню до D1 є меншим, ніж приблизно 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2, або 1 нМ.

Винахід крім того, передбачає спосіб модулювання (такий як агонізування або часткового агонізування) активності D1 рецептора (або *in vitro*, або *in vivo*), який включає контактування (включаючи інкубування) D1 рецептора зі сполукою формули I (такою як одна з вибраних з прикладів 1-81), або її фармацевтично прийнятною сіллю.

5 Інший варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування D1-опосередкованого (або D1-асоційованого) розладу, який включає введення ссавцю (наприклад, людині), що цього потребує, сполуки формули I (включаючи її фармацевтично прийнятну сіль) в кількості ефективній для модулювання (наприклад, агонізування або часткового агонізування) D1.

10 Сполуки формули I, які застосовують в лікуванні D1-опосередкованого розладу, також включають фармацевтично прийнятні солі сполук.

D1-опосередковані (або D1-асоційовані) розлади включають неврологічні розлади [такі як синдром Туретта; пізня дискінезія; хвороба Паркінсона (включаючи наприклад, когнітивне порушення, асоційоване з ХП); когнітивні розлади {включаючи амнезію, вікове зниження когнітивної здібності, деменцію [наприклад, сенильну деменцію, асоційовану з хворобою Альцгеймера деменцію, деменцію з тільцями Леві, судинну деменцію, лобно-скроневу деменцію, залежну від вживання лікарських засобів деменцію (наприклад, деменцію, пов'язану з лікуванням фармакотерапією, такою як терапія антагоністом D2) ], марення та когнітивне порушення (наприклад, когнітивне порушення, пов'язане з ХА або когнітивне порушення пов'язане з ХП), та помірне когнітивне порушення}; хорея/захворювання Гентингтона; та синдром неспокійних ніг (RLS)]; психічні розлади [такі як когнітивне порушення (наприклад, когнітивне порушення, пов'язане з шизофренією, або когнітивне порушення, пов'язане з лікуванням фармакотерапією, (наприклад, терапією антагоністом D2) ); тривоги (включаючи гострий стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад, та обсесивно-компульсивний розлад); симулятивний розлад (включаючи гостру галюцинаційну манію); розлади імпульсивного контролю/імпульсивність (включаючи компульсивний потяг до азартних ігор та інтермітуючий експлозивний розлад); розлади настрою (включаючи біполярний I розлад, біполярний II розлад, манію, змішаний афективний стан, депресію {наприклад, вікову депресію, велику депресію, хронічну депресію, сезонну депресію, психотичну депресію, післяпологову депресію та депресію стійку до лікування (TRD)}]; психомоторні розлади; психотичні розлади [включаючи шизофренію (включаючи, наприклад, когнітивні та негативні симптоми при шизофренії), шизоафективний розлад, шизофреноформний та маячний розлад]; токсикоманію та залежність від лікарських засобів (включаючи наркотичну залежність, алкоголізм, амфетамінову залежність, кокаїнову залежність, нікотинкову залежність та синдром відміни лікарського засобу); рецидивів залежності від лікарського засобу, розлади харчової поведінки (включаючи анорексію, булімію, компульсивне переїдання, переїдання, гіперфагію та пагофагію); розлад аутистичного спектру (наприклад, аутизм); хронічну апатію, ангедонію, хронічну втому, сезонний афективний розлад та дитячі психічні розлади (включаючи розлад дефіциту уваги, гіперактивний розлад дефіциту уваги (ADHD), розлад поведінки та аутизм)], ендокринні розлади (такі як гіперпролактинемія), або інші розлади, включаючи сонливість, надмірну денну сонливість, кахексію, неухваленість, статеву дисфункцію (наприклад, еректильну дисфункцію, пост-SSRI статеву дисфункцію), біль, мігрень, системний червоний вовчак (SLE), гіперглікемію, атеросклероз, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, сепсис, післяішемічний каналікулярний некроз, ниркову недостатність, гіпонатріємію, стійкий набряк, нарколепсію, серцево-судинні захворювання (наприклад, гіпертензію), застійну серцеву недостатність, післяопераційну очну гіпотонію, розлади сну та серотоніновий синдром.

10 Інший варіант здійснення винаходу передбачає спосіб лікування неврологічних розладів [такі як синдром Туретта; пізня дискінезія; хвороба Паркінсона; когнітивні розлади {включаючи амнезію, сенильну деменцію, ВІЛ-асоційовану деменцію, асоційовану з хворобою Альцгеймера деменцію, асоційовану з хворобою Гентингтона деменцію, деменцію з тільцями Леві, судинну деменцію, залежну від вживання лікарських засобів деменцію (наприклад, когнітивне порушення, пов'язану з терапією антагоністом D2), марення, та помірне когнітивне порушення}); RLS; та хорея/захворювання Гентингтона], психічних розладів [такі як тривога (включаючи гострий стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад та обсесивно-компульсивний розлад); симулятивний розлад (включаючи гостру галюцинаційну манію); розлади імпульсивного контролю/імпульсивність (включаючи компульсивний потяг до азартних ігор та інтермітуючий експлозивний розлад); розлади настрою (включаючи біполярний I розлад, біполярний II розлад, манію, змішаний афективний стан, велику депресію, хронічну депресію, сезонну депресію,

психотичну депресію та післяпологову депресію); психомоторних розладів; психотичних розладів (включаючи шизофренію, шизоафективний розлад, шизофреноформний та маячний розлад); залежності від лікарських засобів (включаючи наркотичну залежність, алкоголізм, амфетамінову залежність, кокаїнову залежність, нікотинову залежність та синдром відміни лікарського засобу); розладів харчової поведінки (включаючи анорексію, булімію, компульсивне переїдання, гіперфагію, та пагофагію); та дитячих психічних розладів (включаючи розлад дефіциту уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивність, розлад поведінки та аутизм)], або ендокриїних розладів (таких як гіперпролактинемія) у ссавців, наприклад, людини, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування розладу у ссавця (наприклад, людині), де спосіб включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де розлад є вибраним з шизофренії (наприклад, когнітивних та негативних симптомів при шизофренії), когнітивного порушення [наприклад, когнітивного порушення, пов'язаного з шизофренією, когнітивного порушення, пов'язаного з ХА, когнітивного порушення, пов'язане з ХП, когнітивного порушення, пов'язаного з лікуванням фармакотерапією, (наприклад, терапією антагоністом D2), та помірного когнітивного порушення], дефіциту уваги/розладу гіперактивності (ADHD), імпульсивності, компульсивного потягу до азартних ігор, розладу поведінки харчування (наприклад, анорексії, булімії, компульсивного переїдання, переїдання, гіперфагії та пагофагії), розладу аутистичного спектру, помірного когнітивного порушення (MCI), вікового зниження когнітивної здібності, деменції (наприклад, сенильної деменції, ВІЛ-асоційованої деменції, деменції Альцгеймера, деменції з тільцями Леві, судинної деменції або лобно-скроневої деменції), синдрому неспокійних ніг (RLS), хвороби Паркінсона, хореї Гентингтона, тривоги, депресії (наприклад, вікової депресії), великого депресивного розладу (MDD), депресії стійкої до лікування (TRD), біполярного розладу, хронічної апатії, ангедонії, хронічної втоми, пост-травматичного стресового розладу, сезонного афективного розладу, соціального тривожного розладу, післяпологової депресії, серотонінового синдрому, токсикоманії та залежності від лікарських засобів, рецидивів залежності від лікарського засобу, синдрому Туретта, пізньої дискінезії, сонливості, надмірної денної сонливості, кахексії, неухваленості, статевої дисфункції (наприклад, еректильної дисфункції або пост-SSRI статевої дисфункції), мігрені, системного червоного вовчака (SLE), гіперглікемії, атеросклерозу, дисліпідемії, ожиріння, цукрового діабета, сепсиса, післяішемічного каналікулярного некрозу, ниркової недостатності, гіпонатріємії, стійкого набряку, нарколепсії, гіпертензії, застійної серцевої недостатності, післяопераційної очної гіпотонії, розладів сну та болі.

Інший варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування шизофренії (наприклад, когнітивних та негативних симптомів при шизофренії або когнітивного порушення, пов'язаного з шизофренією) або психозу у ссавця, наприклад людини, який включає введення зазначеному ссавцю (наприклад, людині) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування шизофренії (наприклад, когнітивних та негативних симптомів при шизофренії або когнітивного порушення, пов'язаного з шизофренією) у ссавця, наприклад людини, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування когнітивного порушення [наприклад, когнітивного порушення, пов'язаного з шизофренією, когнітивного порушення, пов'язаного з ХА, або когнітивного порушення, пов'язаного з ХП] у ссавця, наприклад, людини, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення винаходу включає спосіб лікування AD (наприклад, лікування когнітивного порушення, пов'язаного з ХА), PD (наприклад, лікування когнітивного порушення, пов'язаного з ХП), RLS, депресії або MDD у ссавця, наприклад, людини, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використовується в даному документі, стосується такої кількості сполуки (включаючи її фармацевтично прийнятну сіль), яку вводять, що полегшить в деякій мірі один або більше симптомів розладу, який лікують. По відношенню до лікування D1-опосередкованого розладу (наприклад, шизофренії), терапевтично ефективна кількість стосується такої кількості, яка має ефект полегшення в деякій мірі (або, наприклад, позбавлення) одного або більше симптомів, пов'язаних з D1-опосередкованим розладом

(наприклад, шизофренією, або когнітивними та негативними симптомами при шизофренії, або когнітивним порушенням, пов'язаним з шизофренією).

Термін "лікування", як використовується в даному документі, якщо не вказано інше, означає реверсування, полегшення, пригнічення розвитку або запобігання розладу або стану, до якого такий термін застосовується, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як використовується в даному документі, якщо не зазначене інше, стосується дії лікування, так як "лікування" є визначеним в даному документі. Термін "лікування" також включає ад'ювантне та нео-ад'ювантне лікування суб'єкта.

Введення сполук формули I може бути ефективним будь-яким способом, який дозволяє вивільнення сполуки в місці дії. Дані способи включають пероральні шляхи, інтраназальні шляхи, інгаляційні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральне ін'єкційне (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне або інфузійне), місцеве та ректальне введення.

В одному варіанті здійснення за винаходом, сполуки формули I можуть бути введені/ефективними перорально.

Режими дозування можуть регулюватися, щоб забезпечити оптимальну бажану відповідь. Наприклад, можуть вводити один болюс, можуть вводити декілька розділених доз протягом певного часу, або доза може бути пропорційно зменшена або збільшена, на що вказує необхідність терапевтичної ситуації. Переважним може бути отримувати парентеральні композиції в лікарській одиничній формі для спрощення введення та однорідності дозування. Лікарська одинична форма, як використовується в даному документі, стосується фізично дискретних одиниць, прийнятих як одиничні дозування для суб'єктів ссавців, яких лікують; де кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активної сполуки, розраховану для того, щоб отримати бажаний терапевтичний ефект, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікації для лікарських одиничних форм за винаходом диктується різними чинниками, такими як унікальні характеристики терапевтичного агента та конкретний терапевтичний або профілактичний ефект, який досягається. В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I можуть застосовувати для лікування людей.

Слід зазначити, що величини дозування можуть змінюватися залежно від типу та тяжкості стану, що підлягає полегшенню, та може включати одну або декілька доз. Слід, крім того, розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта, конкретні режими дозування повинні регулюватися протягом часу відповідно до індивідуальної потреби та професійної оцінки особи, яка вводить або призначає введення композицій, та що діапазони дозування, представлені в даному документі, є тільки ілюстративними та не призначені для обмеження обсягу або застосування на практиці заявленої композиції. Наприклад, дози можуть бути скориговані на основі фармакокінетичних або фармакодинамічних параметрів, які можуть включати клінічні ефекти, такі як токсичні ефекти, та/або лабораторні показники. Таким чином, винахід охоплює індивідуальне підвищення дози, яке визначається кваліфікованим фахівцем. Визначення відповідних дозувань та режимів введення хіміотерапевтичного засобу є добре відомим в даній галузі з рівня техніки, та повинно бути зрозуміло, що здійснюється кваліфікованим фахівцем тільки завдяки приведеним принципам, розкритим в даному документі.

Кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яку вводять, буде залежати від суб'єкта, якого лікують, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, фармакокінетики сполуки та рішення лікуючого терапевта. Загалом, ефективне дозування знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0001 до приблизно 50 мг на кг маси тіла на день, наприклад, від приблизно 0,01 до приблизно 10 мг/кг/день, однією або розділеними дозами. Для людини масою 70 кг, це повинно становити від приблизно 0,007 мг до приблизно 3500 мг/день, наприклад, від приблизно 0,7 мг до приблизно 700 мг/день. В деяких випадках, рівні дозування нижче нижнього обмеження зазначеного вище діапазону можуть бути більше, ніж адекватними, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть застосовувати не викликаючи будь-якого шкідливого побічного ефекта, за умови, що такі більші дози є, по-перше, розділеними на декілька малих доз для введення протягом дня.

Як використовується в даному документі, термін "комбінована терапія" стосується введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі разом з, щонайменше, одним додатковим фармацевтичним або медичним агентом (наприклад, агентом проти шизофренії), або послідовно або одночасно.

Винахід включає застосування комбінації сполуки формули I (або її фармацевтично прийнятної солі) та одного або більше додаткового(их) фармацевтично активного(их) агента(ів). Якщо вводять комбінацію активних агентів, то їх можуть вводити послідовно або одночасно, в окремих лікарських формах або об'єднаних в одну лікарську форму. Відповідно, винахід також

включає фармацевтичні композиції, які містять певну кількість: (а) першого агента, який містить сполуку формули I (включаючи її N-оксид або фармацевтично прийнятну сіль сполуки або N-оксиду); (b) другого фармацевтично активного агента; та (c) фармацевтично прийнятного носія, наповнювача або розріджувача.

- 5 Різні фармацевтично активні агенти можуть бути вибрані для застосування в поєднанні зі сполуками формули I (включаючи або їх фармацевтично прийнятні солі), в залежності від захворювання, розладу або стану, яке лікують. Фармацевтично активні агенти, які можуть застосовувати в комбінації з композиціями за винаходом включає, без обмеження:
  - (i) інгібітори ацетилхолін естерази, такі як донепезилу гідрохлорид (ARICEPT, MEMAC); або
  - 10 антагоністи рецептора аденозину A<sub>2A</sub>, такі як Preladenant (SCH 420814) або SCH 412348;
  - (ii) амілоїд-β (або його фрагменти), такий як Aβ<sub>1-15</sub> кон'югований з пан HLA DR-зв'язуючим епітопом (PADRE) та ACC-001 (Elan/Wyeth);
  - (iii) антитіла до амілоїду-β (або його фрагменти), такі як бапінейзумаб (також відомий як AAB-001) та AAB-002 (Wyeth/Elan);
  - 15 (iv) амілоїд-знижуючі або -інгібуючі агенти (включаючи ті, які знижують продукування, накопичення та фібрилізація амілоїду), такі як колостриніл та біснорцимсерин (також відомий як BNC);
  - (v) агоністи альфа-адренергічного рецептора, такий як клонідин (CATAPRES);
  - (vi) блокуючі агенти бета-адренергічного рецептор (бета блокатори), такі як картеолол;
  - 20 (vii) антихолінергічні засоби, такі як амітриптилін (ELAVIL, ENDEP);
  - (viii) протисудомні препарати, такі як карбамазепін (TEGRETOL, CARBATROL);
  - (ix) антипсихотичні засоби, такі як лурасидон (також відомий як SM-13496; Dainippon Sumitomo);
  - (x) блокатори кальцієвих каналів, такі як нілвадипін (ESCOR, NIVADIL);
  - 25 (xi) інгібітори кате хол-О-метилтрансферази, (COMT) такі як толкапон (TASMAR);
  - (xii) стимулятори центральної нервової системи, такі як кофеїн;
  - (xiii) кортикостероїди, такі як преднізон (STERAPRED, DELTASONE);
  - (xiv) агоністи допамінових рецепторів, такі як апоморфін (APOKYN);
  - (xv) антагоністи допамінових рецепторів, такі як тетрабеназин (NITOMAN, XENAZINE,
  - 30 антагоніст допаміну D<sub>2</sub>, такий як кветіапін);
  - (xvi) інгібітори зворотного захоплення допаміну, такі як номіфензиму малеат (MERITAL);
  - (xvii) агоністи рецепторів гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), такі як баклофен (LIORESAL, KEMSTRO);
  - (xviii) антагоністи гістаміну 3 (H<sub>3</sub>), такі як ципроксифан;
  - 35 (xix) імуномодулятори, такі як глатирамеру ацетат (також відомий як співполімер-1; COPAXONE);
  - (xx) імуномосупресанти, такі як метотрексат (TREXALL, RHEUMATREX);
  - (xxi) інтерферони, включаючи інтерферон бета-1a (AVONEX, REBIF) та інтерферон бета-1b (BETASERON, BETAFERON);
  - 40 (xxii) левадопа (або її метиловий або етиловий естер), самостійно або в комбінації з інгібітором DOPA декарбоксилазою (наприклад, карбідоба (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));
  - (xxiii) антагоністи рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), такі як мемантин (NAMENDA, AXURA, EBIXA);
  - (xxiv) інгібітори моноаміноксидази (MAO), такі як селегілін (EMSAM);
  - 45 (xxv) агоністи мускаринового рецептора (зокрема M1 підтип), такі як бетанехолу хлорид (DUVOID, URECHOLINE);
  - (xxvi) нейропротекторні лікарські засоби, такі як 2,3,4,9-тетрагідро-1H-карбазол-3-ону оксим;
  - (xxvii) агоністи нікотинного рецептора, такі як епібатидин;
  - (xxviii) інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (норадреналіну), такі як атомоксетин
  - 50 (STRATTERA);
  - (xxix) інгібітори фосфодіестерази (PDE), наприклад, інгібітори PDE9, такі як BAY 73-6691 (Bayer AG) та інгібітори PDE 10 (наприклад, PDE10A), такі як папаверин;
  - (xxx) інші інгібітори PDE, включаючи (a) інгібітори PDE1 (наприклад, вінпоцетин), (b) інгібітори PDE2 (наприклад, еритро-9-(2-гідрокси-3-ноніл)аденін (EHNA)), (c) інгібітори PDE4 (наприклад, роліпрам), та (d) інгібітори PDE5 (наприклад, силденафіл (VIAGRA, REVATIO));
  - 55 (xxxi) хіноліни, такі як хінін (включаючи його гідрохлоридну, дигідрохлоридну, сульфатну, бісульфатну та глюконатну солі);
  - (xxxii) інгібітори β-секретази, такі як WY-25105;
  - (xxxiii) інгібітори γ-секретази, такі як LY-411575 (Lilly);
  - 60 (xxxiv) антагоністи рецептора серотоніну (5-гідрокситриптамін) 1A (5-HT<sub>1A</sub>), такі як спіперон;

(xxxv) антагоністи рецептора серотоніну (5-гідрокситриптаміну) 4 (5-HT<sub>4</sub>), такі як PRX-03140 (EpiX);

(xxxvi) антагоністи рецептора серотоніну (5-гідрокситриптаміну) 6 (5-HT<sub>6</sub>), такі як міансерин (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);

5 (xxxvii) інгібітори зворотного захоплення серотоніну (5-HT), такі як алапроклат, циталопрам (CELEXA, CIPRAMIL);

(xxxviii) трофічні фактори, такі як фактор росту нервів (NGF), основний фактор росту фібробластів (bFGF; ERSOFERMIN), нейротрофін-3 (NT-3), кардіотрофін-1, нейротрофічний фактор, отриманий з головного мозку (BDNF), нейбластин, метеорин та гліального походження нейротрофічний фактор (GDNF), та агенти, які стимулюють продукування трофічних факторів, таких як пропентофілін; тощо.

10 Сполука формули I (включаючи її фармацевтично прийнятну сіль) необов'язково застосовують в комбінації з іншим активним агентом. Таким активним агентом може бути, наприклад, атипичний антипсихотичний або агент проти хвороби Паркінсона або агент проти хвороби Альцгеймера. Відповідно, інший варіант здійснення винаходу передбачає способи лікування D1-опосередкованого розладу (наприклад, неврологічного та психічного розладу, асоційованого з D1), який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули I (включаючи її N-оксид або фармацевтично прийнятну сіль сполуки або N-оксиду) та додатково, який включає введення іншого активного агента.

20 Як використовується в даному документі, термін "інший активний агент" стосується будь-якого терапевтичного агента, іншого, ніж сполука формули I (включаючи або її фармацевтично прийнятну сіль), який є корисним в лікуванні розладу у суб'єкта. Приклади додаткових терапевтичних агентів включають антидепресанти, антипсихотичні засоби (такі як проти шизофренії), засоби проти болю, агенти проти хвороби Паркінсона, проти-LID (викликаной леводопою дискенезії), агенти проти хвороби Альцгеймера та агенти проти тривогу. Приклади конкретних класів антидепресантів, які можуть застосовуватись в комбінації зі сполуками за винаходом, включають інгібітори зворотного захоплення норепінефрину, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), антагоністи рецептора NK-1, інгібітори моноаміноксидази (MAOIs), зворотні інгібітори моноаміноксидази (RIMAs), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRIs), антагоністи фактора вивільнення кортикотропіну (CRF), антагоністи  $\alpha$ -адренорецептора, та атипичні антидепресанти. Прийнятні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину включають трицикли третинного аміну та трицикли вторинного аміну. Приклади прийнятних трициклів третинного аміну та трициклів вторинного аміну включають амітриптилін, кломіпрамін, докsepін, іміпрамін, триміпрамін, дотіепін, бутриптилін, іприндол, лофепрамін, нортриптилін, протриптилін, амоксапін, дезипрамін та мапротилін. Приклади прийнятних селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну включають флуоксетин, флувоксамін, пароксетин та сертралін. Приклади інгібіторів моноаміноксидази включають ізокарбоксамід, фенелзин та транілципромін. Приклади прийнятних зворотних інгібіторів моноаміноксидази включають моклобемід. Приклади застосування в представленому винаході прийнятних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну включають венлафаксин. Приклади прийнятних атипичних антидепресантів включають бупропіон, літій, нефазодон, тразодон та вілоксазин. Приклади агентів проти хвороби Альцгеймера включають Dimebon, антагоністи рецептора NMDA, такі як мемантин; та інгібітори холінестерази, такі як донепезил та галантамін. Приклади прийнятних класів агентів проти тривогу, які можуть застосовувати в комбінації зі сполуками за винаходом, включають бензодіазепіни та агоністи або антагоністи серотоніну 1A (5-HT<sub>1A</sub>), особливо часткові агоністи 5-HT<sub>1A</sub>, та антагоністи фактора вивільнення кортикотропіну (CRF). Прийнятні бензодіазепіни включають алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, клоразепат, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам та празепам. Прийнятні агоністи або антагоністи рецептора 5-HT<sub>1A</sub> включають буспірон, флезиноксан, гепірон та іпсапірон. Прийнятні атипичні антипсихотичні засоби включають паліперидон, біфепрунокс, зипразидон, рисперідон, арипіпразол, олазапін та кветіапін. Прийнятні агоністи нікотину ацетилхоліну включають іспроніклін, варениклін та MEM 3454. Агенти проти болю включають прегабалін, габапентин, клонідин, неостигмін, баклофен, мідазолам, кетамін та зиконотид. Приклади прийнятних агентів проти хвороби Паркінсона включають L-DOPA (або її метиловий або етиловий естер), інгібітор декарбоксілази DOPA (наприклад, карбідопу (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), антагоніст рецептора аденозину A<sub>2A</sub> [наприклад, Preladenant (SCH 420814) або SCH 412348], бенсеразид (MADOPAR),  $\alpha$ -метиладопу, монофлуорметилдопу, дифлуорметилдопу, брокрезин, або м-гідроксибензилгідазин), агоніст допаміну [такий як апоморфін (APOKYN), бромокриптин (PARLODEL), каберголін (DOSTINEX), дигідроексидин, дигідроергокриптин, фенолдопам (CORLOPAM), лісурид (DOPERGIN), перголід

(PERMAX), пірибедил (TRIVASTAL, TRASTAL), праміпексол (MIRAPEX), квінпірол, ропінірол (REQUIP), ротиготин (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), та саризотан], інгібітор моноаміноксидази (MAO) [такий як селегілін (EMSAM), селегіліну гідрохлорид (L-депреніл, ELDEPRYL, ZELAPAR), диметил селегілін, брофаромін, фенелзин (NARDIL), транілципромін (PARNATE), моклобемід (AURORIX, MANERIX), бефлоксатон, сафінамід, ізокарбоксамід (MARPLAN), ніаламід (NIAMID), расагілін (AZILECT), іпроніазид (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), іпроклозид, толоксатон (HUMORYL, PERENUM), біфемелан, дезоксипеганін, гармін (також відомий як телепатин або банастерин), гармалін, лінезолід (ZYVOX, ZYVOXID), та паргилін (EUDATIN, SUPIRDYL)], інгібітор катехол-О-метилтрансферази (COMT) [такий як толкапон (TASMAR), ентакапон (COMTAN) та трополон], антагоніст рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) [такий як амантадин (SYMMETREL)], антихолінергічні засоби [такі як амітриптилін (ELAVIL, ENDEP), бутриптилін, бензтропіну мезилат (COGENTIN), тригексифенідил (ARTANE), дифенгідрамін (BENADRYL), орфенадрин (NORFLEX), гіосціамін, атропін (ATROPEN), скополамін (TRANSDERM-SCOP), скополаміну метилбромід (PARMINE), дицикловерин (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, толтеродин (DETROL), оксibuтинін (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), пентієнату бромід, пропантелін (PRO-BANTHINE), циклізин, іміпраміну гідрохлорид (TOFRANIL), іміпраміну малеат (SURMONTIL), лофепрамін, дезипрамін (NORPRAMIN), докsepін (SINEQUAN, ZONALON), триміпрамін (SURMONTIL) та глікопіролат (ROBINUL)], або їх комбінація. Приклади агентів проти шизофренії включають

зіпрасидон, рисперідон, оланзапін, кветіапін, арипіпразол, азенапін, блонансерин або ілоперідон.

Як зазначено вище, сполуки формули I (включаючи її фармацевтично прийнятні солі) можуть застосовувати в комбінації з одним або більше додатковим агентом проти шизофренії, які є описаними в даному документі. Коли застосовують комбіновану терапію, один або більше додаткових агентів проти шизофренії можуть вводити послідовно або одночасно зі сполукою за винаходом. В одному варіанті здійснення, додатковий агент проти шизофренії вводять ssавцю (наприклад, людині) перед введенням сполуки за винаходом. В іншому варіанті здійснення, додатковий агент проти шизофренії вводять ssавцю після введення сполуки за винаходом. В іншому варіанті здійснення, додатковий агент проти шизофренії вводять ssавцю (наприклад, людині) одночасно з введенням сполуки за винаходом (або її N-оксида, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної вище).

Винахід також передбачає фармацевтичну композицію для лікування шизофренії у ssавця, включаючи людину, яка містить певну кількість сполуки формули I (або її фармацевтично прийнятної солі), як визначено вище (включаючи гідрати, сольвати та поліморфи зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі), в комбінації з одним або більше (наприклад від одного до трьох) агентами проти шизофренії, такими як зіпрасидон, рисперідон, оланзапін, кветіапін, арипіпразол, азенапін, блонансерин або ілоперідон, де кількості активного агента та комбінації, коли взяті в цілому, є терапевтично ефективними для лікування шизофренії.

Винахід також передбачає фармацевтичну композицію для лікування хвороби Паркінсона у ssавця (включаючи когнітивне порушення, пов'язане з ХП), включаючи людину, яка містить певну кількість сполуки формули I (або її фармацевтично прийнятної солі), як визначено вище (включаючи гідрати, сольвати та поліморфи зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі), в комбінації з одним або більше (наприклад від одного до трьох) агентами проти хвороби Паркінсона, такими як L-DOPA, де кількості активного агента та комбінації, коли взяті в цілому, є терапевтично ефективними для лікування хвороби Паркінсона.

Слід розуміти, що сполуки формули I, зображені вище, не обмежуються конкретним показаним стереоізомером (наприклад, енантіомером або атропізомером), а також включають всі стереоізомери та їх суміші.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Сполуки за винаходом, включаючи їх солі, можуть отримувати, застосовуючі відомі органічні синтетичні способи, та можуть синтезувати відповідно до будь-якого з численних можливих синтетичних шляхів.

Реакції для одержання сполуки за винаходом можуть здійснювати в прийнятних розчинниках, які можуть бути легко вибрані кваліфікованим фахівцем в даній галузі органічного синтезу. Прийнятні розчинники фактично можуть не взаємодіяти з вихідними речовинами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах, при яких здійснюють реакції, наприклад, температура, яка може знаходитись в діапазоні від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дану реакцію можуть здійснювати в одному розчиннику або суміші з більше, ніж одного розчинника. В залежності від конкретної стадії

реакції, прийнятні розчинники для конкретної стадії реакції можуть бути вибрані кваліфікованим фахівцем.

Одержання сполук за винаходом може включати захист та зняття захисту для різних хімічних груп. Необхідність для захисту та зняття захисту, та вибір відповідних захисних груп, легко може бути визначена кваліфікованим фахівцем в даній галузі. Хімія захисних груп може бути знайдена, наприклад, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), яка є включеною в даний документ у вигляді посилання в повному об'ємі.

Реакції можуть контролюватись відповідно до будь-якого прийнятного способу, відомого в даній галузі. Наприклад, утворення продукту можуть контролювати спектроскопічними способами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, електронна), мас-спектрометрія, або хроматографічними методами, такими як вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТШХ).

Сполуки формули I та їх проміжні сполуки можуть отримувати відповідно до наступних схем реакцій та супроводжуючого обговорення. Якщо не вказано інше,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{10\text{B}}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{11\text{A}}$ ,  $\text{T}^1$ ,  $\text{T}^2$ ,  $\text{T}^3$ ,  $\text{T}^4$ ,  $\text{Q}^1$  та  $\text{X}^1$ , та структурна формула I в схемах реакцій та обговоренні, що слідує, є такими, як визначено вище. Загалом, сполуки за даним винаходом можуть отримувати за способами, які включають способи аналогічні до тих, які відомі в хімічних галузях, зокрема, в світлі опису, представленого в даному документі. Певні способи виробництва сполук за даним винаходом та їх проміжних сполук є передбаченими як додаткові переваги винаходу та ілюструються наступними схемами реакцій. Інші способи є описаними в експериментальній частині. Схеми та приклади, представлені в даному документі (включаючи відповідний опис), є тільки для ілюстрації, та не призначені для обмеження обсягу винаходу.

Схема 1

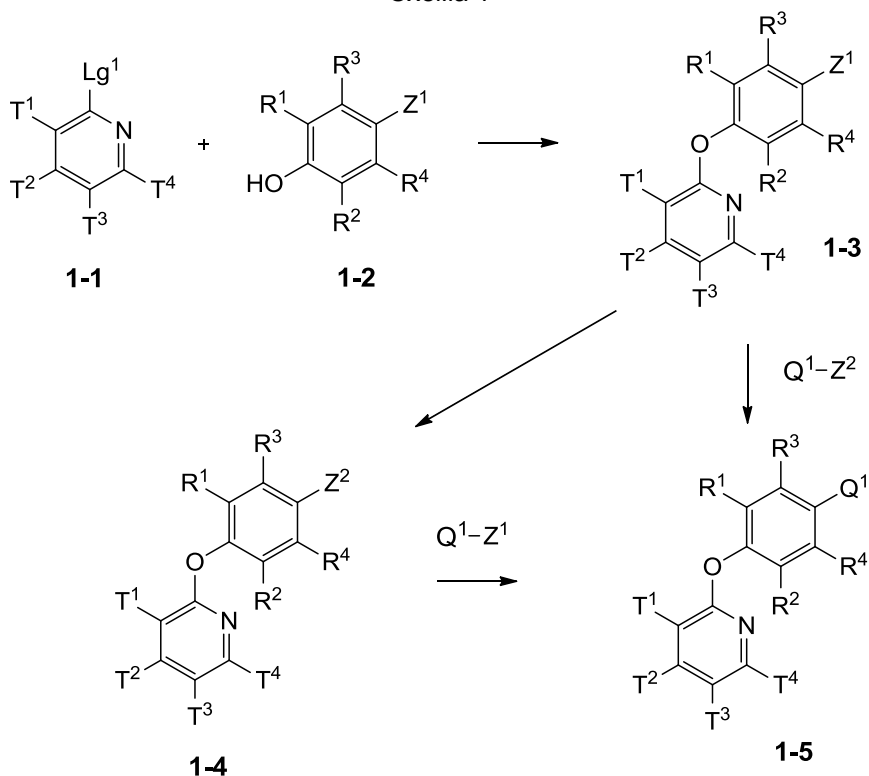
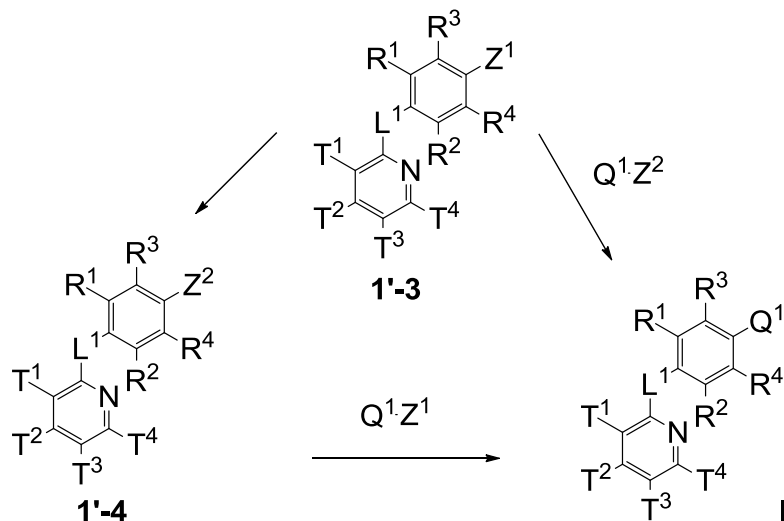


Схема 1 стосується одержання сполук формули 1-5 (тобто, сполук формули I, в яких  $\text{L}^1$  є O). Посилаючись на схему 1, сполуки формули 1-1 [де  $\text{Lg}^1$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген (наприклад, F, Cl або Br)] та 1-2 [де  $\text{Z}^1$  може бути, наприклад, галогеном (наприклад, Br або I) або трифлуорметансульфонатом (трифлатом)] є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Сполуку формули 1-3 можуть отримувати сполученням сполуки формули 1-1 зі сполукою формули 1-2 в прийнятних умовах. Сполучення можуть виконувати, наприклад, нагріванням суміші сполуки

формули 1-1 зі сполукою формули 1-2 в присутності основи, такої як  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , у відповідному розчиннику, такому як диметилсульфоксид (ДМСО). Альтернативно, сполучення, яке каталізується металом (таке як з використанням паладієвого або мідного каталізатора) можуть застосовувати, щоб здійснити зазначене вище сполучення. В даному варіанті сполучення, суміш сполуки формули 1-1 та сполуки формули 1-2 можуть нагрівати в присутності основи (такої як  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), металевого каталізатора [такого як паладієвий каталізатор, наприклад,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ], та ліганда [такого як 1,1'-бінафталін-2,2'-діілбіс(дифенілфосфан) (BINAP)] у відповідному розчинник, такому як 1,4-діоксан. Сполука формули 1-3 потім може реагувати зі сполукою формули  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  [де  $\text{Z}^2$  може бути Br;  $\text{B}(\text{OH})_2$ ;  $\text{B}(\text{OR})_2$ , де кожен R незалежно є H або  $\text{C}_{1-6}$  алкілом, або де дві (OR) групи, разом з атомом B, до яких вони є приєднаними, утворюють 5-10-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{C}_{1-6}$  алкілами; фрагментом триалкілолова; або подібним] реакцією сполучення, яка каталізується металом (такої як з використанням паладієвого каталізатора), отримуючи сполуку формули I. Сполуки формули  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі або за способами аналогічними до тих, які описані в хімічній галузі. Альтернативно, сполуку формули 1-3 може бути перетворена в сполуку формули 1-4 (де  $\text{Z}^2$  є таким, як визначено вище). Наприклад, сполука формули 1-3 (де  $\text{Z}^1$  є галогеном, таким як Br або I) може бути перетворена в сполуку формули 1-4 [де  $\text{Z}^2$  є  $\text{B}(\text{OH})_2$ ;  $\text{B}(\text{OR})_2$  де кожен R незалежно є H або  $\text{C}_{1-6}$  алкілом, або де дві (OR) групи, разом з атомом B, до яких вони є приєднаними, утворюють 5-10-членний гетероциклоалкіл або гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше  $\text{C}_{1-6}$  алкілами] за способами, описаними в даному документі або за іншими способами добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. В даному прикладі, дану реакцію можуть виконувати, наприклад, взаємодією сполуки формули 1-3 (де  $\text{Z}^1$  є галогеном, таким як Br) з 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксоболюланом, прийнятною основою (такою як калію ацетат), та паладієвим каталізатором {таким як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II)} в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан. В іншому прикладі, сполука формули 1-3 (де  $\text{Z}^1$  є галогеном, таким як Br) може бути перетворена в сполуку формули 1-4 (де  $\text{Z}^2$  є фрагментом триалкілолова) за альтернативними способами, описаними в даному документі, або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. В даному прикладі, дану реакцію можуть виконувати, наприклад, взаємодією сполуки формули 1-3 (де  $\text{Z}^1$  є галогеном, таким як Br) з гексаалкілудистананном (таким як гексаметилдистаннан) в присутності паладієвого каталізатора [такого як тетра(трифенілфосфін)паладій(0)] в прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан. Сполука формули 1-4 потім може взаємодіяти зі сполукою формули  $\text{Q}^1\text{-Z}^1$  (де  $\text{Z}^1$  є таким, як визначено вище) за реакцією сполучення, яка каталізується металом (такою як з використанням паладієвого каталізатора), одержуючи сполуку формули I. Сполуки формули  $\text{Q}^1\text{-Z}^1$  є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі, або за способами аналогічними до тих, які описані в хімічній галузі. Тип реакції, що використовують, залежить від вибору  $\text{Z}^1$  та  $\text{Z}^2$ . Наприклад, коли  $\text{Z}^1$  є галогеном або трифлатом та реагент  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  є бороною кислотою або бороновим естером, можуть застосовувати реакцію Сузукі [A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; N. Miyaoura and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028]. В деяких конкретних варіантах здійснення, ароматичні йодид, бромід, або трифлат формули 1-3 поєднують з арил- або гетероарилбороною кислотою або бороновим естером формули  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  та прийнятною основою, такою як калію фосфат, в прийнятному органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран (ТГФ). Додають паладієвий каталізатор, такий як S-Phos прекаталізатор {відомий як хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)] паладій(II) – адукт трет-бутилметилового етера}, та реакційну суміш нагрівають. Альтернативно, коли  $\text{Z}^1$  є галогеном або трифлатом та  $\text{Z}^2$  є триалкілоловом, можуть застосовувати сполучення Стілла [V. Farina et al., Organic Reactions 1997, 50, 1-652]. Більш конкретно, сполуку формули 1-3 (де  $\text{Z}^1$  є Br, I, або трифлатом) можуть поєднувати зі сполукою формули  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  (де  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  сполука є  $\text{Q}^1$ -стананною сполука) в присутності паладієвого каталізатора, такого як дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II), в прийнятному органічному розчиннику, такому як толуол, та реакцію можуть нагрівати. Коли  $\text{Z}^1$  є Br, I, або трифлатом, та  $\text{Z}^2$  є Br або I, можуть застосовувати сполучення Негіші [E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648]. Більш конкретно, сполуку формули 1-3 (де  $\text{Z}^1$  є Br, I, або трифлатом) можуть трансметалювати обробкою 1 – 1,1 еквівалентами реагента алкіллітію, далі розчином з 1,2 – 1,4 еквівалентами цинку хлориду у відповідному розчиннику, такому як ТГФ при температурі, що складає  $-80$  –  $-65$  °C. Після нагрівання до температури  $10$  –  $30$  °C, реакційну суміш можуть обробляти сполукою формули  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  (де  $\text{Z}^2$  є Br або I), та нагрівати при  $50$  –  $70$  °C з додаванням каталізатора, такого як

тетра(трифенілфосфін)паладій(0). Реакцію можуть здійснювати протягом періоду часу, що складає 1 – 24 годин, одержуючи сполуку формули 1-5.

Схема 1'



5

Аналогічно до хімічних перетворень, описаних на схемі 1, сполуки формули I можуть отримувати, виходячи зі сполук формули 1'-3 відповідно до схеми 1".

10

Схема 2

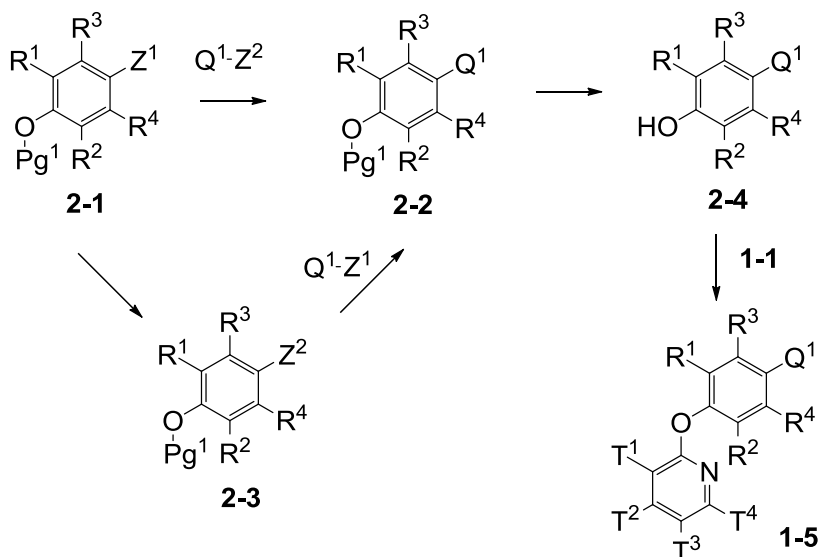


Схема 2 також стосується одержання сполук формули 1-5. Посилаючись на схему 2, сполуки формули 1-5 можуть отримувати, застосовуючи хімічні перетворення аналогічні до тих, які описані в схемі 1, але з іншим порядком стадій. Сполуки формули 2-1 [де  $Pg^1$  є прийнятною захисною групою, такою як метил, бензил, тетрагідропіраніл (THP) або трет-бутилдиметил (TBS)] є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі, або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Сполука формули 2-1 може бути перетворена в сполуку формули 2-2 або безпосередньо, або після перетворення в сполуку формули 2-3, застосовуючи способи, аналогічні до тих, які описані в схемі 1. Сполуку формули 2-2 потім можуть піддати зняттю захисту, застосовуючи відповідні умови в залежності від вибору  $Pg^1$  групи, одержуючи сполуку формули 2-4, яку, в свою чергу, можуть сполучати зі сполукою формули 1-1 в схемі 1, одержуючи сполуку формули 1-5. Умови сполучення, які застосовують, можуть бути аналогічними до тих, які описані для одержання сполуки формули 1-3 в схемі 1.

Схема 3

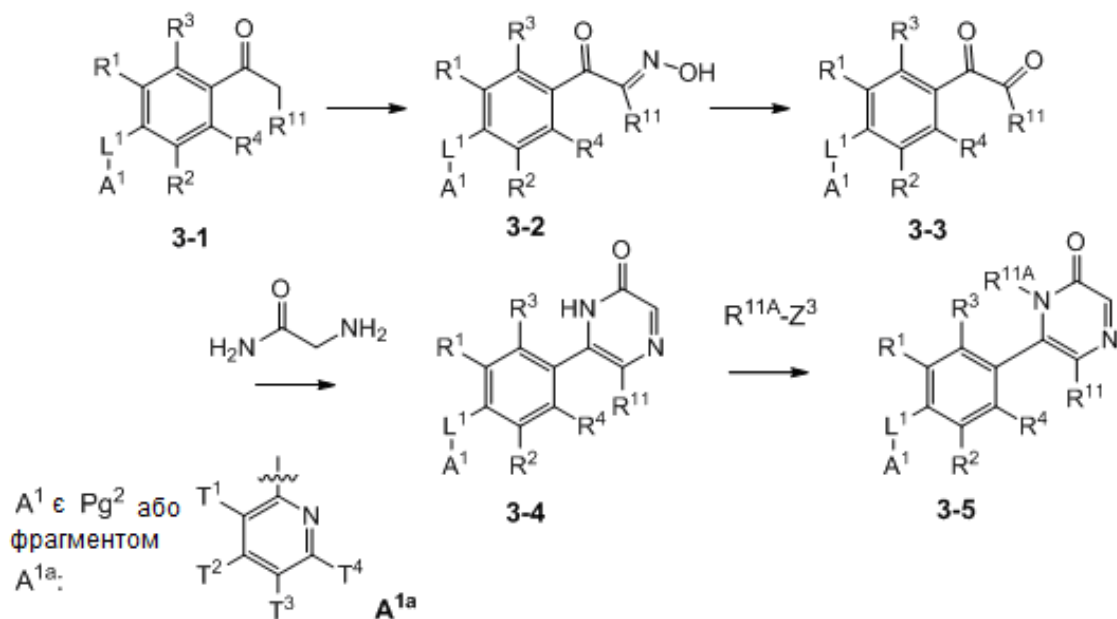
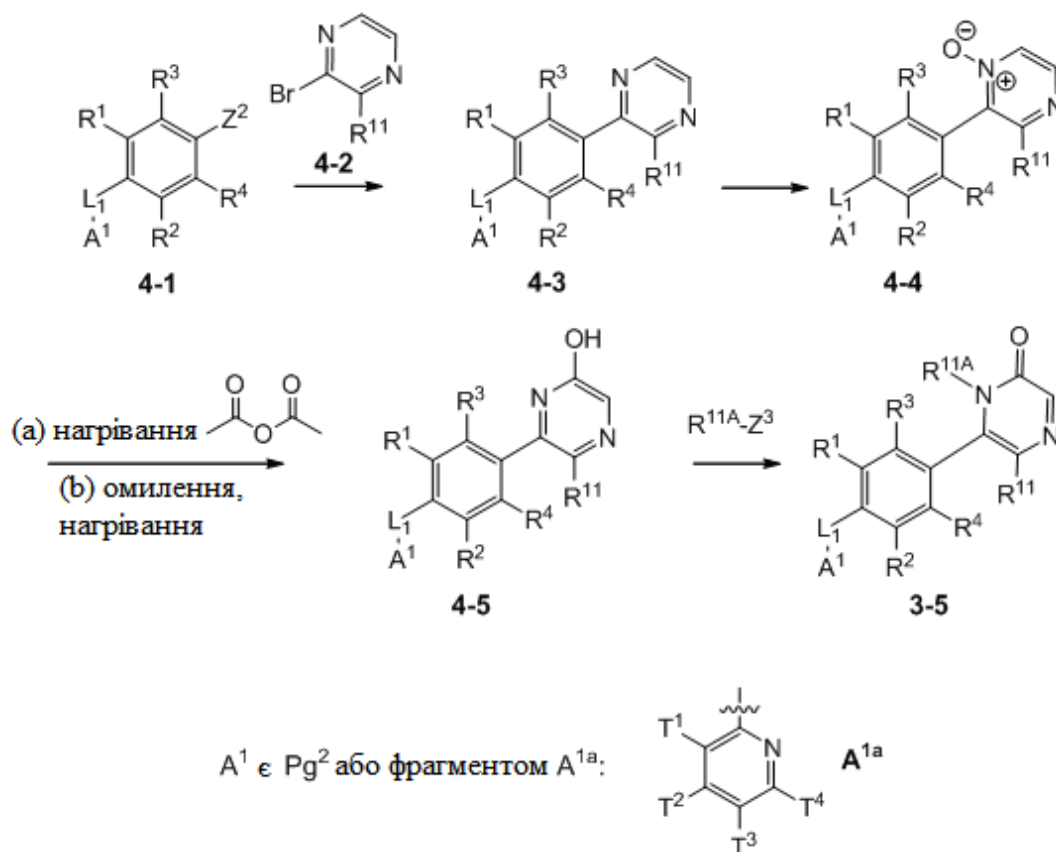


Схема 3 стосується одержання сполуки формули 3-5, де  $\text{A}^1$  є фрагментом формули  $\text{A}^{1\text{a}}$  або прийнятною захисною групою  $\text{Pg}^2$  (наприклад, метилом, бензилом, THP або TBS). Посилаючись на схему 3, сполуки формули 3-1 є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Сполуку формули 3-2 можуть отримувати взаємодією арилкетону формули 3-1 з алкілнітрином (наприклад, ізоамілнітрином) в присутності кислоти (такої як гідрохлоридна кислота). Одержаний в результаті оксим формули 3-2 може бути перетворений в дикетон формули 3-3 при обробці формальдегідом (або його еквівалентом, таким як метаформальдегід або поліформальдегід) в присутності кислоти (такої як водний розчин гідрохлоридної кислоти). Дикетони формули 3-3 можуть взаємодіяти з гліцинамідом або його сіллю (такою як сіль оцтової кислоти) в присутності основи, такої як натрію гідроксид, одержуючи піразинони формули 3-4. Алкілування нітрогену піразинону з одержанням сполуки формули 3-5 можуть досягати обробкою сполуки формули 3-4 з основою [такою як літію діізопропіламід (LDA), літію біс(триметилсиліл)амід (LHMDS), тощо] та сполукою формули  $\text{R}^{11\text{A}}-\text{Z}^3$  [де  $\text{Z}^3$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як Cl, Br, I, метансульфонат (месилат), тощо, та де  $\text{R}^{11\text{A}}$  є, наприклад,  $\text{C}_{1-3}$  алкілом (наприклад, метилом)]. Прийнятні розчинники реакції, як правило, можуть бути вибрані з полярних апротонних розчинників, таких як N, N-диметилформамід (ДМФ), 1,4-діоксан або ТГФ.

Схема 4



Альтернативно, сполуку формули 3-5 можуть отримувати як на схемі 4 де  $L^1$  є O, NH,  $N(C_{1-4}$  алкілом) та  $N(C_{3-6}$  циклоалкілом). Посилаючись на схему 4, сполуки формули 4-1 та 4-2 є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі, або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Сполуку формули 4-3 можуть отримувати сполученням сполуки формули 4-1 зі сполукою формули 4-2. Зазначене вище сполучення можуть здійснювати взаємодією сполуки формули 4-1 зі сполукою формули 4-2 в присутності прийнятної основи (такої як калію карбонат), прийнятного каталізатора [такого як тетра(трифенілфосфін)паладій(0)], та прийнятного розчинника (такого як етанол). Сполука формули 4-3 може взаємодіяти з малеїновим ангідридом та гідрогенпероксидом в розчиннику (такому як дихлорметан), одержуючи сполуку формули 4-4, яка може містити суміш N-оксидних регіоізомерів. Сполуку формули 4-5 можуть отримувати зі сполуки формули 4-4 нагріванням з оцтовим ангідридом; початковий продукт можуть омилювати, застосовуючи основу (таку як NaOH) в прийнятному полярному розчиннику (такому як вода або метанол). Сполуку формули 3-5 можуть отримувати зі сполуки формули 4-5 за реакцією з прийнятною основою (такою як LDA, LHMDs та подібне), бромідом літію та сполукою формули  $R^{11A}-Z^3$  (де  $Z^3$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як Cl, Br, I, мезилат, та подібне). Прийнятні розчинники реакції, як правило, можуть бути вибрані з полярних апротонних розчинників (таких як ДМФ, 1,4-діоксан або ТГФ).

Схема 5

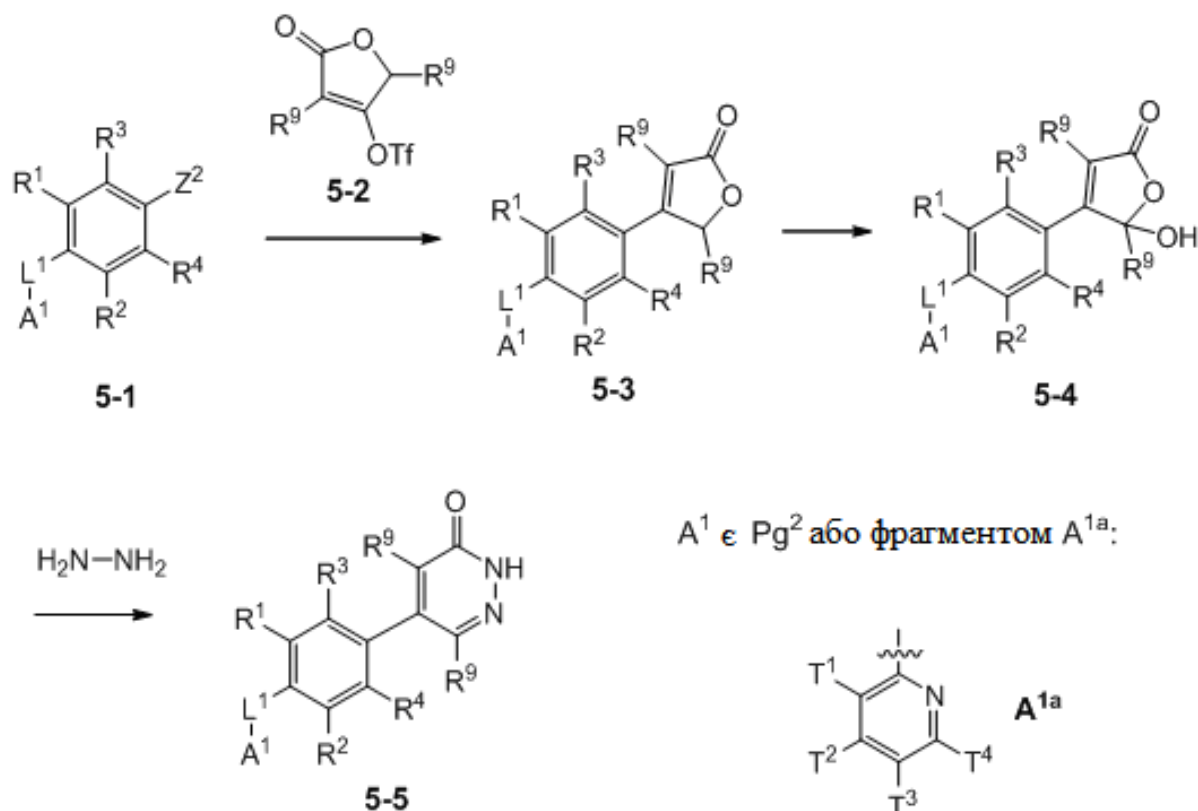


Схема 5 стосується одержання сполуки формули 5-5, де  $L^1$  є O, NH, N( $C_{1-4}$  алкілом) та N( $C_{3-6}$  циклоалкілом), та  $A^1$  є фрагментом формули  $A^{1a}$  або  $Pg^2$  (таким як бензильна група).  
 5 Посилаючись на схему 5, сполуки формули 5-1 та 5-2 є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі, або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Сполуку формули 5-3 можуть отримувати сполученням сполуки формули 5-1 з енол трифлуорметансульфонатом формули 5-2. Зазначене вище сполучення можуть здійснювати взаємодією сполуки формули 5-1 з  
 10 трифлуорметансульфонатом формули 5-2 в присутності прийнятної основи (такої як калію карбонат або натрію карбонат), прийнятного каталізатора [такого як паладію(II) ацетат], необов'язково прийнятного ліганда (такого як трициклогексилфосфін), та необов'язково прийнятного міжфазового каталізатора, такого як тетрабутиламонію хлорид. Прийнятні розчинники реакції, як правило, можуть бути вибрані з полярних апротонних розчинників, таких  
 15 як 1,4-діоксан або ТГФ. Сполука формули 5-3 може взаємодіяти з 1-5 еквівалентами прийнятної основи [такої як 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU)] в атмосфері кисню, одержуючи сполуку формули 5-4. Прийнятні розчинники реакції, як правило, можуть бути вибрані з полярних апротонних розчинників, таких як ДМФ, 1,4-діоксан або ТГФ. Сполуку формули 5-5 можуть отримувати взаємодією сполуки формули 5-4 з гідрaziном в прийнятному розчиннику, такому як  
 20 1-бутанол.

Схема 6

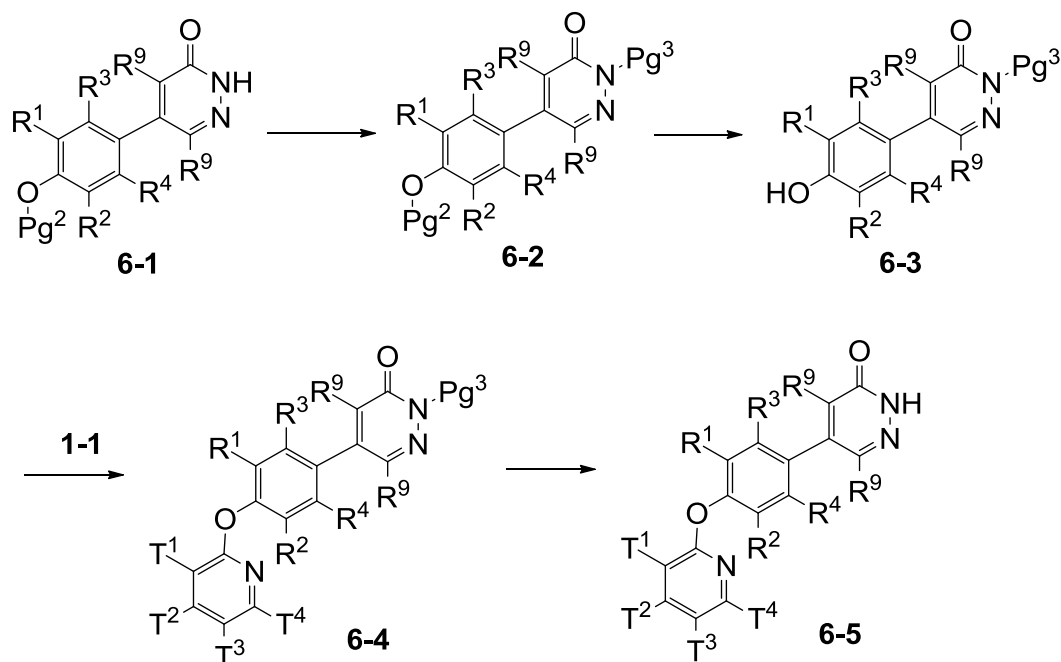


Схема 6 стосується одержання сполуки формули 6-5. Посилаючись на схему 6, сполуку формули 6-1 можуть отримувати як описано в схемі 5, де Pg<sup>2</sup> є прийнятною захисною групою (такою як бензил). Сполука формули 6-1 може бути перетворена в прийнятно захищену сполуку формули 6-2, застосовуючи способи, описані в даному документі, або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі, де Pg<sup>3</sup> є прийнятною захисною групою (такою як ТНР), яка може бути видалена в ортогональних умовах реакції до Pg<sup>2</sup>. Сполуку формули 6-3 можуть отримувати, застосовуючи селективне видалення Pg<sup>2</sup> в прийнятних умовах зняття захисту в залежності від вибору Pg<sup>2</sup>. Наприклад, коли Pg<sup>2</sup> є бензильною групою, вона може бути видалена обробкою паладієм (10 % на вугіллі) в умовах гідрогенування в прийнятному розчиннику, такому як метанол та етилацетат. Застосовуючи зазначені вище умови реакції, описані в схемі 1, сполуку формули 6-3 можуть сполучати з реагентом формули 1-1, одержуючи сполуку формули 6-4. Сполуку формули 6-5 можуть отримувати видаленням Pg<sup>3</sup> в прийнятних умовах зняття захисту в залежності від вибору Pg<sup>3</sup>. Наприклад, коли Pg<sup>3</sup> є ТНР, вона може бути видалена в кислотних умовах, таких як гідрогенхлорид в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан.

Схема 7

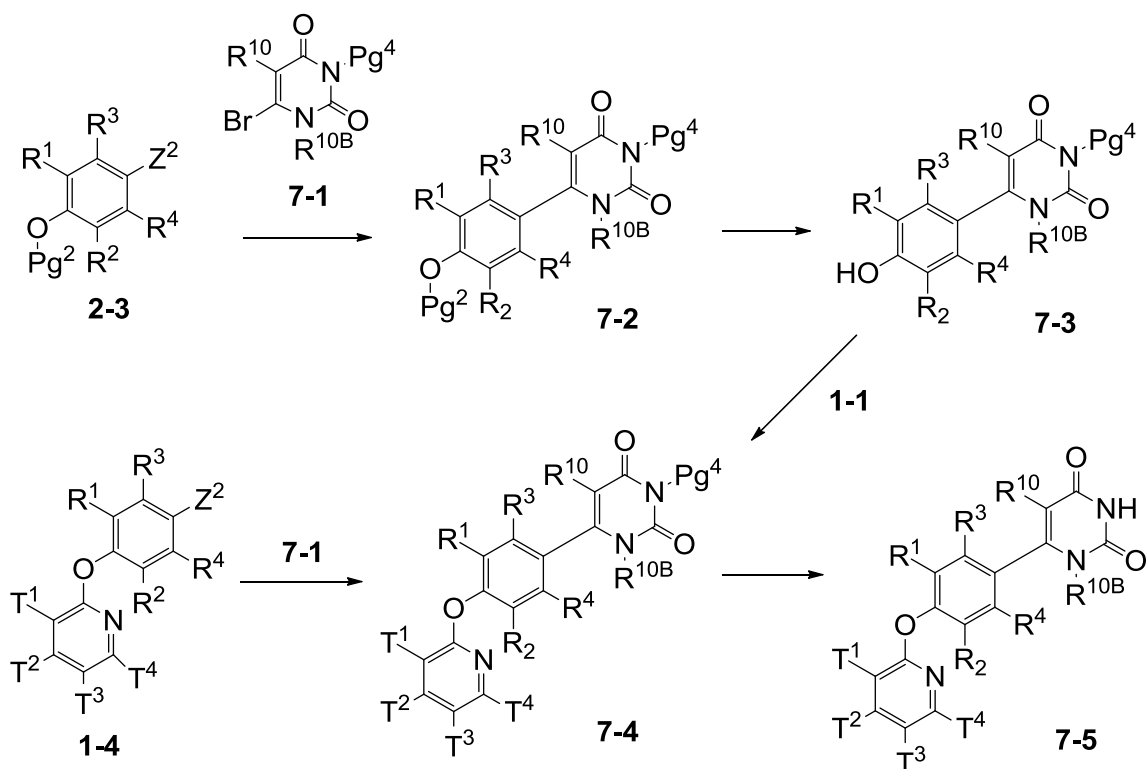


Схема 7 стосується одержання сполуки формули 7-5 [де  $\text{R}^{10}$  є, наприклад,  $\text{C}_{1-3}$  алкілом (наприклад, метилом);  $\text{R}^{10\text{B}}$  є, наприклад,  $\text{H}$  або  $\text{C}_{1-3}$  алкілом (наприклад, метилом); та  $\text{Pg}^4$  є прийнятною захисною групою [наприклад, 2-(триметилсиліл)етоксиметилом (SEM), трет-бутоксикарбонілом (Boc) або бензилоксиметилацеталем (BOM)]. Посилаючись на схему 7, сполуки формули 2-3 та 7-1 є комерційно доступними або можуть отримувати за способами, описаними в даному документі, або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Сполуку формули 7-2 можуть отримувати сполученням сполуки формули 2-3 зі сполукою формули 7-1, в присутності прийнятої основи (такої як калію карбонат) та прийнятого каталізатора {такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлор паладій(II)}. Сполуку формули 7-3 можуть отримувати, застосовуючи селективне видалення  $\text{Pg}^2$  в прийнятних умовах зняття захисту в залежності від вибору  $\text{Pg}^2$ . Наприклад, коли  $\text{Pg}^2$  є бензильною групою, вона може бути видалена обробкою паладієм (10 % на вугіллі) в умовах гідрогенування в прийнятному розчиннику, такому як метанол та етилацетат. Застосовуючи зазначені вище умови реакції, описані в схемі 1, сполуку формули 7-3 можуть сполучати з реагентом формули 1-1, одержуючи сполуку формули 7-4. Альтернативно, сполуку формули 7-4 можуть отримувати з проміжної сполуки 1-4, з наступними умовами сполучення, описаними в схемі 1. Сполуку формули 7-5 потім можуть отримувати зі сполуки формули 7-4 видаленням  $\text{Pg}^4$  в прийнятних умовах зняття захисту, які є відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Схема 8

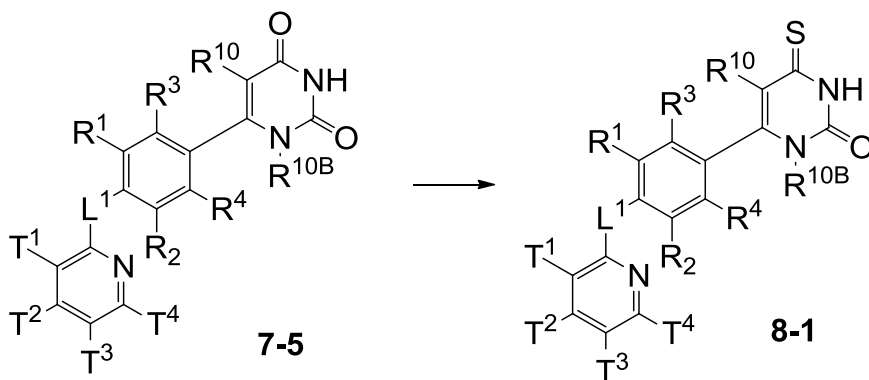


Схема 8 стосується одержання сполуки формули 8-1 [де  $R^{10}$  є, наприклад,  $C_{1-3}$  алкілом (наприклад, метилом);  $R^{10B}$  є, наприклад, H або  $C_{1-3}$  алкілом (наприклад, метилом)]. Посилаючись на схему 8, сполуки формули 8-1 можуть отримувати обробкою сполуки формули 7-5 з прийнятим реагентом тіонування, таким як реагент Лавессона [2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дитіон] або фосфору пентасульфід, в прийнятному розчиннику, такому як толуол.

Схема 9

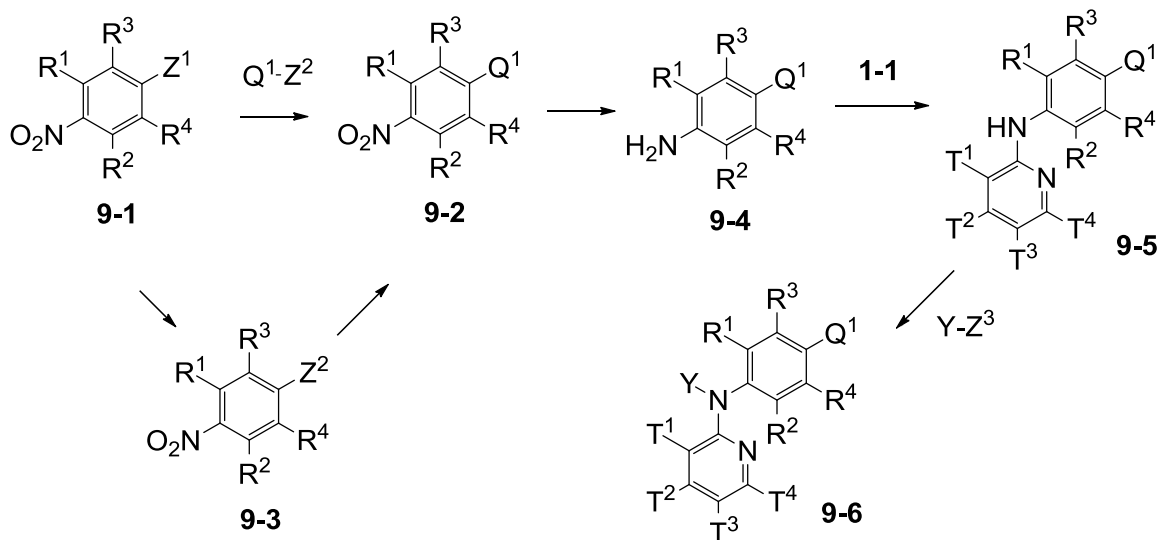


Схема 9 стосується одержання сполуки формули 9-5 та 9-6. Посилаючись на схему 9, сполуки формули 9-1 є комерційно доступними або можуть бути отримані за способами, описаними в даному документі, або за іншими способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Сполука формули 9-1 може бути перетворена в сполуку формули 9-2 або безпосередньо або після перетворення в сполуку формули 9-3, застосовуючи способи аналогічні до тих, які описані в схемі 1. Нітро група сполуки формули 9-2 потім може бути перетворена в амін гідрогенуванням в присутності прийнятного каталізатора, такого як паладій (10 % на вугіллі), одержуючи сполуку формули 9-4. Сполуку формули 9-4 потім може бути сполучена зі сполукою формули 1-1 в схемі 1, одержуючи сполуку формули 9-5. Умови сполучення, які застосовують, можуть бути аналогічними до тих, які описані для одержання сполуки формули 1-3 в схемі 1. Сполуку формули 9-6 можуть отримувати N-алкілюванням сполуки формули 9-5, застосовуючи реагент  $Y-Z^3$ , де Y є  $C_{1-4}$  алкілом або  $C_{3-6}$  циклоалкілом, та  $Z^3$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як Cl, Br, I, мезилат, та подібна.

Схема 10

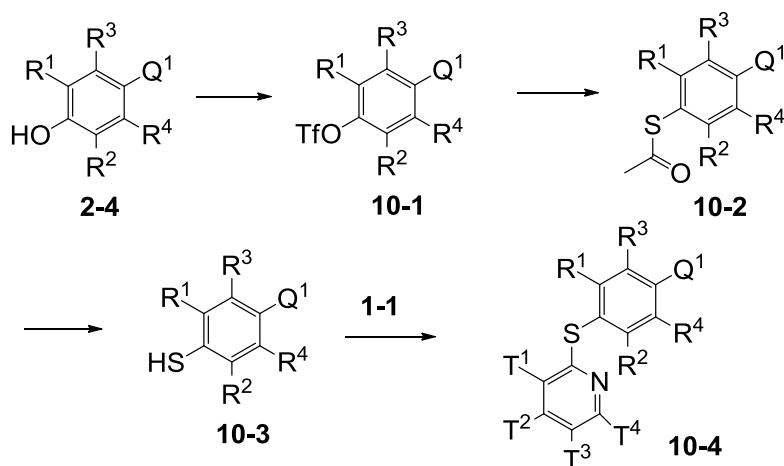


Схема 10 стосується одержання сполук формули 10-4. Посилаючись на схему 10, сполуку формули 10-1 можуть отримувати взаємодією сполуки формули 2-4 з трифлатною кислотою

(Схема 2), застосовуючи прийнятний реагент, такий як трифлуорметансульфоновий ангідрид, в присутності прийнятної основи, такої як триетиламін. Сполука формули 10-1 може бути перетворена в сполуку формули 10-2 сполученням з тіоацетатом калію, в присутності прийнятного металевого каталізатора, такого як три(добензиліденацетон)дипаладій(0), та прийнятного ліганду, такого як (R)-(-)-1-[( $\text{Sp}$ )-2-(дициклогексилфосфіно)фероценіл]етилди-трет-бутилфосфін, в прийнятному розчиннику, такому як толуол. Сполуку формули 10-2 потім можуть гідролізувати, одержуючи сполуку формули 10-3, яку, в свою чергу, можуть сполучати зі сполукою формули 1-1 на схемі 1, одержуючи сполуку формули 10-4. Умови сполучення, які застосовують, можуть бути аналогічними до тих, які описані для одержання сполуки формули 1-3 в схемі 1. Сполуку формули 10-4 потім можуть піддати зняттю захисту, застосовуючи відповідні умови в залежності від вибору  $\text{Pg}^1$  групи, одержуючи сполуку формули I.

Додаткові вихідні матеріали та проміжні сполуки, прийнятні для одержання сполук за винаходом, можуть отримувати від хімічних постачальників, таких як Sigma-Aldrich, або можуть бути отримані відповідно способів, описаних в хімічній галузі.

Кваліфікований фахівець в даній галузі може прийняти до уваги, що в усіх схемах, описаних в даному документі, якщо існують функціональні (реакційноздатні) групи, представлені на частині структури сполуки, такі як група замісника, наприклад,  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{10B}, \text{R}^{11}, \text{R}^{11A}, \text{T}^1, \text{T}^2, \text{T}^3, \text{T}^4, \text{Q}^1$  та  $\text{X}^1$ , подальша модифікація може бути зроблена в разі необхідності та/або при бажанні, з використанням способів, добре відомих фахівцям у даній галузі. Наприклад,  $-\text{CN}$  група може бути гідролізована з одержанням амідної групи; карбонова кислота може бути перетворена в амід; карбонова кислота може бути перетворена в естер, який, в свою чергу, може бути відновленим до спирт, який, в свою чергу, може бути далі модифікованим. Як інший приклад,  $\text{OH}$  група може бути перетворена в кращу групу, що відщеплюється, таку як метансульфонат, який, в свою чергу, є прийнятним для нуклеофільного заміщення, такий як ціанід іоном ( $\text{CN}^-$ ). Як інший приклад,  $-\text{S}-$  може бути окисненим до  $-\text{S}(=\text{O})-$  та/або  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ . Як ще інший приклад, ненасичений зв'язок, такі як  $\text{C}=\text{C}$  або  $\text{C}\equiv\text{C}$ , може бути відновленим до насиченого зв'язку гідрогенуванням. В деяких варіантах здійснення, фрагмент первинного аміну або вторинного аміну (присутнього в групі замісника, такого як  $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ , тощо) може бути перетворений в амідний, сульфонамідний, сечовинний або тіосечовинний фрагмент взаємодією його з відповідним реагентом, таким як хлорангідрид кислоти, сульфонілхлорид, ізоціанатна або тіоізоціанатна сполука. Кваліфікований фахівець в даній галузі буде мати на увазі подальші такі модифікації. Таким чином, сполука формули I, яка має замісник, що містить функціональну групу, може бути перетворена в іншу сполуку формули I, яка має іншу групу замісника.

Аналогічним чином, кваліфікований фахівець в даній галузі також може мати на увазі, що в усіх схемах, описаних в даному документі, якщо існують функціональні (реакційноздатні) групи, представлені на групі замісника, такому як  $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ , тощо, дані функціональні групи можуть бути захищені/знятий захист в ході синтетичної схеми, описаної в даному документі, в разі необхідності та/або при бажанні. Наприклад,  $\text{OH}$  група може бути захищена бензильною, метильною або ацетильною групою, де захист може бути знятий, та перетворений назад в  $\text{OH}$  групу на останній стадії синтетичного способу. Як інший приклад,  $\text{NH}_2$  група може бути захищена, застосовуючи бензилоксикарбонільну ( $\text{Cbz}$ ) або  $\text{Boc}$  групу; перетворення назад в  $\text{NH}_2$  групу можуть здійснювати на останній стадії синтетичного способу зняттям захисту.

Як використовується в даному документі, термін "реагування" (або "реакція" або "взаємодія") стосується зведення разом призначених хімічних реагентів таким чином, що відбувається хімічне перетворення з генеруванням сполуки, відмінної від будь-якого спочатку введеного в систему. Реакції можуть відбуватися в присутності або за відсутністю розчинника.

Сполуки формули I можуть існувати як стереоізомери, такі як атропоізомери, рацемати, енантіомери або діастереомери. Загальноприйняті способи одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятного оптично чистого попередника або розділення рацемату, застосовуючи, наприклад, хірально високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може взаємодіяти з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотний або основний фрагмент, кислота або основа, така як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана в результаті діастереомерна суміш може бути розділена, застосовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію, та один або обидва діастереоізомери, перетворені у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и) за способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Хіральні сполуки формули I (та їх хіральні попередники) можуть бути отримані в енантіомерно збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, як правило ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, яка містить

вуглеводень, як правило, гептан або гексан, що містить від 0 % до 50 % 2-пропанолу, як правило, від 2 % до 20 %, та від 0 % до 5 % алкіламіну, як правило 0,1 % діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш. Стереοізомерні конгломерати можуть бути розділені за загальноприйнятими способами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

5 Дивись, наприклад, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994), розкриття якої є включеним в даний документ у вигляді посилання в повному об'ємі. Прийнятні стереоселективні способи є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

10 Коли сполука формули I містить алкенільну або алкенілієнову (алкіліденову) групу, можливими є геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. цис/транс ізомери можуть бути розділені, застосовуючи загальноприйняті способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію. Солі за винаходом можуть отримувати відповідно до способів, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

15 Сполуки формули I, які є основними в природі, є здатними до утворення широкої різноманітності солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, часто на практиці бажаним є спочатку виділити сполуку за винаходом з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі, та потім просто перетворити останню назад у вільну основу сполуки обробкою лужним реагентом, та потім перетворити останню вільну основу в фармацевтично

20 прийнятну кислотну адитивну сіль. Кислотні адитивні солі основних сполуки за даним винаходом можуть отримувати обробкою основної сполуки практично еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в водному середовищі розчинника або в прийнятному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. При випаровуванні розчинника, отримують бажану тверду сіль. Бажана кислотна сіль також може бути осаджена з

25 розчину вільної основи в органічному розчиннику додаванням відповідної мінеральної або органічної кислоти до розчину.

Якщо сполука за винаходом є основою, бажану фармацевтично прийнятну сіль можуть отримувати за будь-яким прийнятним способом, доступним в даній галузі, наприклад, обробка вільної основи неорганічною кислотою, такою як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота,

30 сульфатна кислота, нітратна кислота, фосфатна кислота та подібна, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавелева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, ізонікотинова кислота, молочна кислота, пантотенова кислота, бітартова кислота, аскорбінова кислота, 2,5-дигідроксibenзойна кислота, глюконова кислота,

35 цукрова кислота, мурашина кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота та памова [тобто, 4,4'-метандіілбіс(3-гідроксинафталін-2-карбонова кислота)] кислота, піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідрокси кислота, така як лимонна кислота або

40 винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глютамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфонова кислота, така як етансульфонова кислота, тощо.

Ті сполуки формули I, які є кислотними в природі, є здатними утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів або лужно-земельних металів, та особливо солі натрію та калію. Дані солі всі

45 одержують за загальноприйнятими способами. Хімічні основи, які використовують як реагенти, щоб отримати фармацевтично прийнятні основні солі за даним винаходом, є такими, які утворюють нетоксичні основні солі з кислотними сполуками формули I. Дані солі можуть отримувати за будь-яким прийнятним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний),

50 гідроксидом лужного металу або гідроксидом лужно-земельного металу, тощо. Дані солі також можуть отримувати обробкою відповідних кислотних сполук водним розчином, що містить бажані фармакологічно прийнятні катіони, та потім випаровуванням одержаного в результаті розчину насуху, наприклад при зниженому тиску. Альтернативно, їх також можуть отримувати змішуванням розчинів кислотних сполук в нижчих спиртах та бажаного алкоксиду лужного

55 металу разом, та потім випаровуванням одержаного в результаті розчину насуху за тим самим способом, як описано раніше. В будь-якому випадку, стехіометричні кількості реагентів, наприклад, застосовують для того, щоб забезпечити завершеність реакції та максимальні виходи бажаного кінцевого продукту.

60 Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I (включаючи сполуки формули Ia або Ib) можуть отримувати одним або більше з трьох способів:

(i) взаємодією сполуки формули I з бажаною кислотою або основою;  
(ii) видаленням кислотної - або основної-лабільної захисної групи з прийнятного попередника сполуки формули I або розкриттям кільця прийнятного циклічного попередника, наприклад, лактона або лактама, застосовуючи потрібну кислоту або основу; або  
5 (iii) перетворенням однієї солі сполуки формули I в іншу за реакцією з відповідною кислотою або основою, або застосовуючи прийнятну іонообмінну колонку.

Всі три реакції, як правило, здійснюються в розчині. Одержана в результаті сіль може осаджуватися, та її можуть збирати фільтрацією або можуть виділяти випаровуванням розчинника. Ступінь іонізації в одержаній в результаті солі може варіювати від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Поліморфи можуть отримувати відповідно до способів, добре відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі, наприклад, кристалізацією.

Коли будь-який рацемат кристалізується, то можливими є кристали двох різних типів. Першим типом є рацемічна сполука (справжній рацемат), яка вказана вище, де одержаною є одна гомогенна форма кристалу, що містить обидва енантиомери в еквімолярних кількостях. Другим типом є рацемічна суміш або конгломерат, де одержаними є дві форми кристалу в еквімолярних кількостях, де кожна містить один енантиомер.

В той час коли, обидві кристалічні форми присутні в рацемічній суміші можуть мати майже ідентичні фізичні властивості, вони можуть мати різні фізичні властивості в порівнянні з істинним рацематом. Рацемічні суміші можуть бути розділені, застосовуючи загальноприйняті способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі - дивись, наприклад, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Винахід також включає ізотопно-мічені сполуки формули I, в яких один або більше атомів є заміщеними на атом, що має однаковий атоміс номер, але атомну масу або масовий номер відмінний від атомної маси або масового номеру, який зазвичай зустрічається в природі. ізотопно-мічені сполуки формули I (або їх фармацевтично прийнятні солі або їх N-оксиди) загалом можуть отримувати, застосовуючи загальноприйняті способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі, або за способами аналогічними до тих, які описані в даному документі, застосовуючи відповідний ізотопно-мічений реагент замість неміченого реагента, який застосовують в інших випадках.

Пролікарські засоби у відповідності з винаходом можуть, наприклад, отримувати заміщенням відповідних функціональностей, присутніх в сполуках формули I, на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі як "про-фрагменти" як описано, наприклад, в *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Сполуки формули I повинні бути оцінені щодо їх біофармацевтичних властивостей, таких як розчинність та стабільність розчину (через pH), проникність, тощо, для того, щоб відібрати найбільш відповідну лікарську форму та введенням для лікування пропонованих ознак.

Сполуки за винаходом, призначені для фармацевтичного застосування, можуть вводити як кристалічні або аморфні продукти. Їх можуть отримувати, наприклад, як тверді пресовані маси, порошки або плівки за способами, такими як осадження, кристалізація, висушування при заморожуванні, висушування при розпиленні або висушування при випаровуванні. Крім того, для даної цілі можуть застосовувати висушування під дією мікрохвильових або радіо частот.

Їх можуть вводити самостійно або в комбінації з однією або більше іншими сполуками за винаходом або в комбінації з одним або більше іншими лікарськими засобами (або як будь-яка їх комбінація). Загалом, їх будуть вводити як препарат в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Термін "ексципієнт" використовують в даному документі, щоб описати будь-який інгредієнт, відмінний від сполуки() за винаходом. Вибір ексципієнта буде в значній мірі залежати від чинників, таких як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнта на розчинність та стабільність, та природа лікарської форми.

Фармацевтичні композиції прийнятні для доставки сполук за винаходом (або їх фармацевтично прийнятих солей) та способи їх одержання будуть очевидними кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Такі композиції та способи їх одержання можуть бути знайдені, наприклад, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Сполуки за винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі та їх N-оксиди) можуть вводити перорально. Пероральне введення може включати проковтування, так що сполука надходить в шлунково-кишковий тракт, та/або буккальне, лінгвальне або сублінгвальне введення, з допомогою яких сполука потрапляє в кровоток безпосередньо з ротової порожнини.

Препарати прийнятні для перорального введення включають тверді, напівтверді та рідкі системи, такі як таблетки; м'які або тверді капсули, що містять мульти- або нано-частинки,

рідини або порошки; льодяники (включаючи наповнені рідиною); жувальні гумки; гелі; лікарські форми, які швидко диспергуються; плівки; супозиторії; спреї; та буккальні/мукоадгезивні пластирі.

Рідкі препарати включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі препарати можуть застосовувати як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах (зроблених, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози) та, як правило, містять носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу, або прийнятну олію, та один або більше емульгуючих агентів та/або суспендуючих агентів. Рідкі препарати також можуть отримувати відтворенням з твердої речовини, наприклад, з саше.

Сполуки за винаходом також можуть використовувати в лікарських формах, які швидко розчиняються, швидко розпадаються, таких як ті, що описані Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11, 981-986.

Для таблетованих лікарських форм, в залежності від дози, лікарський засіб може складати 1 - 80 масових % лікарської форми, переважно, як правило, 5 - 60 масових % лікарської форми. На додаток до лікарського засобу, таблетки загалом містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають натрію крохмальгліколят, натрію карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, прежелатинізований крохмаль та натрію альгінат. Загалом, розпушувач буде становити 1 - 25 масових %, наприклад, 5 - 20 масових % лікарської форми.

Зв'язуючі речовини загалом використовують, щоб надати когезивних властивостей таблетованому препарату. Прийнятні зв'язуючі речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні смоли, полівінілпіролідон, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений при розпиленні моногідрат, безводну та подібне), маніт, ксиліт, декстрозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та дигідрат двоосновного кальцію фосфату.

Таблетки також можуть необов'язково містити поверхнево-активні агенти, такі як натрію лаурилсульфат та полісорбат 80, та ковзні речовини, такі як діоксид силіцію та тальк. Коли присутні, поверхнево-активні агенти можуть складати від 0,2 масових % до 5 масових % від таблетки, та ковзні речовини можуть складати від 0,2 масових % до 1 масового % від таблетки.

Таблетки також загалом містять змащувальні речовини, такі як магнію стеарат, кальцію стеарат, цинку стеарат, натрію стеарилфумарат, та суміші з магнію стеарату з натрію лаурилсульфатом. Змащувальні речовини загалом складають від 0,25 масових % до 10 масових %, наприклад, від 0,5 масових % до 3 масових % від таблетки.

Інші можливі інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизуючі агенти, консерванти та маскуючі смак агенти.

Ілюстративні таблетки містять аж до приблизно 80 % лікарського засобу, від приблизно 10 масових % до приблизно 90 масових % зв'язуючої речовини, від приблизно 0 масових % до приблизно 85 масових % розріджувача, від приблизно 2 масових % до приблизно 10 масових % розпушувача, та від приблизно 0,25 масових % до приблизно 10 масових % змащувальної речовини.

Суміші для таблеток можуть пресувати безпосередньо або з допомогою валика з отриманням таблеток. Суміші для таблеток або частини сумішей альтернативно можуть піддавати вологій, сухій грануляції або грануляції розплаву, застиганню з розплаву, або екструзії перед таблетуванням. Кінцевий препарат може містити один або більше шарів та може бути покритим або непокритим; він навіть може бути інкапсульованим.

Формулювання таблеток обговорюється в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Споживчі оральні плівки для застосування у людини або тварини, як правило, є пластичними, розчинними у воді або набухаючими у воді тонкими плівковими лікарськими формами, які можуть є швидко розчинними або мукоадгезивними, та, як правило, містять сполуку формули I, утворюючий плівку полімер, зв'язуючу речовину, розчинник, зволожувач, пластифікатор, стабілізатор або емульгатор, модифікуючий в'язкість агент та розчинник. Деякі компоненти препарату можуть виконувати більше однієї функції.

Сполука формули I (або її фармацевтично прийнятні солі або її N-оксиди) можуть бути розчинними або нерозчинними у воді. Розчинна у воді сполука, як правило, містить від 1 масового % до 80 масових %, переважно від 20 масових % до 50 масових %, розчинних сполук. Менш розчинні сполуки можуть містити меншу частину композиції, як правило, аж до 30

масових % розчинних сполук. Альтернативно, сполука формули I може знаходитись у вигляді бачаточастинкових кульок.

Утворюючий плівку полімер може бути вибраний з природних полісахаридів, протеїнів або синтетичних гідроколоїдів, та, як правило, присутній в діапазоні від 0,01 до 99 масових %, переважно в діапазоні від 30 до 80 масових %.

Інші можливі інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизуючі агенти та підсилювачі аромату, консерванти, агенти, що стимулюють виділення слини, охолоджуючі агенти, співрозчинники (включаючи олії), пом'якшувачі, об'ємоутворюючі агенти, протипінні агенти, поверхнево-активні речовини та маскуючі смак агенти.

Плівки відповідно до винаходу, як правило, одержують висушуванням при випаровуванні тонких водних плівок нанесених на відшаровуючу підкладку або папір. Це може бути зроблено в сушильній шафі або тунелі, як правило, сушарці з комбінованим покриттям, або висушуванням при заморожуванні, або вакуумуванням.

Тверді препарати для перорального введення можуть бути сформульовані для негайного та/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Прийнятні композиції з модифікованим вивільненням для цілей винаходу описані в патенті США No. 6 106 864. Деталі інших прийнятних технологій вивільнення, таких як високоенергетичні дисперсії та осмотичні та покриті частинки можуть бути знайдені в Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Застосування жувальних гумок для досягнення контрольованого вивільнення описане в WO 00/35298.

Сполуки за винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) також можуть вводити безпосередньо в кровоток, в м'яз або у внутрішній орган. Прийнятні способи парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньо-артеріальне, внутрішньочеревне, інтратекальне, внутрішньошлункове, інтра-уретральне, інтрастернальне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове, інтрасиновіальне та підшкірне. Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) шприці, безголкові шприці та інфузійні методики.

Парентерального препарати, як правило, є водними розчинами, які можуть містити ексципієнти, такі як солі, вуглеводи та буферні агенти (наприклад, з рН від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш прийнятно сформульовані як стерильні неводні розчини або як висушені форми для застосування в поєднанні з прийнятним носієм, таким як стерильна, апірогенна вода.

Одержання парентеральних препаратів в стерильних умовах, наприклад, ліофілізацією, легко може бути здійснено, застосовуючи застосовуючи фармацевтичні способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Розчинність сполук формули I (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі), які використовують в одержанні парентеральних розчинів, може бути підвищена застосуванням відповідних способів формуляції, таких як введення підвищуючих розчинність агентів.

Препарати для парентерального введення можуть бути сформульовані для негайного та/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки за винаходом можуть бути сформульовані як суспензія або як тверда, напівтверда або тиксотропна рідина для введення як імплантоване депо, забезпечуючи модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких препаратів включають покриті лікарським засобом стенти та напівтверді засоби та суспензії, що містять заповнені лікарським засобом полі(DL-молочна-співгліколева кислота) (PLGA) мікросфери.

Сполуки за винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) також можуть вводити місцево, (інтра)дермально або трансдермально на шкіру або слизову. Типові препарати для даної цілі включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, дрібнодисперсні порошки, пов'язки, піни, плівки, пластирі для шкіри, капсули-імпланти, імпланти, спонжі, волокна, бандажі та мікроемульсії. Ліпосоми також можуть використовувати. Типові носії включають спирт, воду, мінеральну олію, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Включеними можуть бути підсилювачі проникності. Дивись, наприклад, Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci. 1999, 88, 955-958.

Інші способи місцевого введення включають доставку електропорацією, іонофорезом, фонофорезом, сонофорезом та мікроголковою або безголковою (наприклад, Powderject™, Bioject™, тощо) ін'єкцією.

Препарати для місцевого введення можуть бути сформульовані для негайного та/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) також можуть вводити інтраназально або інгаляцією, як правило, у формі сухого порошку (або самотійно, у вигляді суміші, наприклад, в сухій суміші з лактозою; або у вигляді змішаних частинок компонентів, наприклад, змішаних з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора сухого порошку, у вигляді аерозольного спрею з контейнера, що знаходиться під тиском, насоса, спрею, розпилювача (переважно аерозольний інгалятор з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману), або небулайзера, з або без застосування прийнятного пропелента, такого як 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан, або у вигляді назальних крапель. Для інтраназального застосування порошок може містити біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, аерозольний інгалятор або небулайзер містить розчин або суспензію сполуки() за винаходом, що містить, наприклад, етанол, водний етанол, або прийнятний альтернативний агент для диспергування, солюбілізації або подовження вивільнення активної речовини, пропелент як розчинник, та необов'язкову поверхнево-активну речовину, таку як сорбітану триолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед використанням в препараті сухого порошку або суспензії, продукт лікарського засобу мікронізують до розміру, прийнятного для доставки інгаляцією (як правило, менше ніж 5 мікрон). Це може бути досягнуто, застосовуючи будь-який відповідний спосіб подрібнення, такий як помол на спіральному струменевому млині, помол на струменевому млині з псевдозрідженим шаром, обробка надкритичною рідиною з утворенням наночасток, гомогенізація високого тиску або сушка з розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози), блістери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформульовані таким чином, що містять порошкову суміш сполуки за винаходом, прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, та високоякісний модифікатор, такий як L-лейцин, маніт або магнію стеарат. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату. Інші прийнятні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

Прийнятний препарат у вигляді розчину для застосування в аерозольному інгаляторі з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману може містити 1 мкг - 20 мг сполуки за винаходом на одне спрацьовування, та об'єм одного спрацьовування може складати 1 - 100 мкл. Типовий препарат може містити сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть застосовувати замість пропіленгліколю, включають гліцерин та поліетиленгліколь.

Прийнятні ароматизатори, такі як ментол та левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію, можуть додавати до даних препаратів за винаходом, призначених для інтраназального/інгаляційного введення.

Препарати для інтраназального/інгаляційного введення можуть бути сформульовані так, що вони є негайного та/або модифікованого вивільнення з використанням, наприклад, PGLA. Модифіковане вивільнення включає уповільнене, подовжене, імпульсне, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

У випадку інгаляторів сухого порошку та аерозолів, дозовану одиницю визначають з допомогою клапана, який випускає відміряну кількість. Одиниці відповідно до винаходу, як правило, систематизують, щоб вводити відміряну дозу або "вприск", що містить 0,01 - 100 мг сполуки формули I. Загальна денна доза, як правило, буде складати 1 мкг - 200 мг, яку можуть вводити однією дозою або, більш звичайно, як розділені дози протягом дня.

Сполуки за винаходом можуть вводити ректально або вагінально, наприклад, у вигляді супозиторію, песарію або клізми. Какао-масло є традиційною основою супозиторіїв, але різні альтернативи можуть бути використані в разі потреби.

Препарати для ректального/вагінального введення можуть бути сформульовані для негайного та/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) також можуть вводити безпосередньо в око або у вухо, як правило, у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-регульованому, стерильному сольовому розчині. Інші препарати, прийнятні для очного та вушного введення, включають мазі, гелі, здатні до біологічного

розкладання (наприклад, гелеві спонжі, колаген, що розсмоктуються) та не здатні до біологічного розкладання (наприклад, силіконові) імплантати, капсули-імплантати, лінзи та системи з частинок або везикул, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як крос-сшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова камедь, можуть бути включеними разом з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Такі препарати також можуть бути введені іонофорезом.

Препарати для очного/вушного введення можуть бути сформульовані для негайного та/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, спрямоване або програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) можуть комбінувати з розчинними макромолекулярними одиницями, такими як циклодекстрин та його прийнятні похідні або полімери, що містять поліетиленгліколь, для того, щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, смак, біодоступність та/або стабільність при використанні будь-якого з вищезгаданих способів введення.

Виявлено, наприклад, що комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, як правило, є прийнятними для більшості лікарських форм та способів введення. Застосовуватись можуть як комплекси включення, так і не комплекси включення. В якості альтернативи безпосередньому комплексоутворенню з лікарським засобом, циклодекстрин можуть застосовувати як допоміжну добавку, тобто, як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш загально застосованим для даних цілей є альфа-, бета- та гама-циклодекстрини, приклади яких може бути знайдено в міжнародних публікаціях патентів №№ WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148.

Оскільки винахід має аспект, що стосується лікування захворювань/станів, описаних в даному документі, комбінацією активних інгредієнтів, які можуть вводити окремо, винахід також стосується комбінування окремих фармацевтичних композицій у вигляді набору. Набір містить дві окремі фармацевтичні композиції: сполуку формули I, її проліки або сіль такої сполуки або проліків, та другу сполуку, як описано вище. Набір включає засоби, які містять окремі композиції, такі як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Як правило, набір включає інструкції щодо введення окремих компонентів. Форма набору, зокрема, є переважною, коли окремі компоненти, наприклад, вводять в різних лікарських формах (наприклад, перорально та парентерального), вводять з різними інтервалами дозування, або, коли лікуючому терапевту необхідним є поступовий підбір індивідуальних компонентів комбінації.

Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості та широко використовуються для упаковки фармацевтичних одиничних лікарських форм (таблеток, капсул, тощо). Блістерні упаковки зазвичай складаються з листа відносно жорсткого матеріалу, покритого плівкою з прозорого пластикового матеріалу. Під час процесу упаковки в пластиковій плівці формують заглиблення. Заглиблення мають розмір та форму таблеток або капсул, які будуть упаковані. Далі, таблетки або капсули розташовують в заглиблення, та аркуш щодо жорсткого матеріалу герметично приєднують до пластикової плівки на лицьовій поверхні плівки, яка є протилежною від напрямку, в якому були сформовані заглиблення. У результаті таблетки або капсули запечатуються в заглибинах між пластиковою плівкою та листом. В деяких варіантах здійснення, міцність листа є такою, що таблетки або капсули можуть бути видалені з блістерної упаковки вручну, застосовуючи тиск на заглиблення в результаті чого утворюється отвір в аркуші в місці заглиблення. Таблетка або капсула може потім бути видалена через вказаний отвір.

Бажаним може бути, забезпечити набір допоміжною пам'яткою, наприклад, у вигляді чисел поряд з таблетками або капсулами, де числа відповідають дням режиму, в які таблетки або капсули за призначенням слід приймати. Інший приклад такої допоміжної пам'ятки є календар, надрукований на картці, наприклад, таким чином: "Перший тиждень, понеділок, вівторок і т.д. .... Другий тиждень, понеділок, вівторок, ..." і т.д. Інші варіанти допоміжних пам'яток метою будуть очевидними. "добова доза" - це одна таблетка або капсула, або декілька драже або капсул, які необхідно прийняти в даний день. Крім того, добова доза сполуки формули I може складатися з однієї таблетки або капсули, тоді як добова доза другої сполуки може складатися з декількох таблеток або капсул, та навпаки. Допоміжна пам'ятка повинна це відображати.

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу, передбачається дозатор, призначений дозувати добові дози по черзі в порядку їх призначеного застосування. Наприклад, дозатор забезпечується допоміжною пам'яткою, щоб додатково полегшити дотримання режиму. Прикладом такої допоміжної пам'ятки є механічний лічильник, який показує кількість добових

доз, що були віддозовані. Іншим прикладом такої допоміжної пам'ятки є батарейковим мікрочип пам'яті, сполучений з рідкокристалічним зчитуванням, або звуковий сигнал нагадування, який, наприклад, зчитує дату, коли була прийнята остання добова доза та/або нагадує, коли слід приймати наступну дозу.

- 5 Винахід буде описано більш докладно з допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади представлені з метою ілюстрації, та не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином. Кваліфікований фахівець в даній галузі легко зрозуміє різні некритичні параметри, які можуть бути змінені або модифіковані, одержуючи фактично такі самі результати. Додаткові сполуки в межах обсягу даного винаходу можуть бути отримані, застосовуючи способи, проілюстровані в даних прикладах, або самостійно, або в комбінації зі способами, загалом відомими в даній галузі. В наступних прикладах та одержаннях, "ДМСО" означає диметилсульфоксид, "N", де стосується концентрації, означає нормальність, "M" означає молярність, "мл" означає мілілітри, "ммоль" означає мілімолі, "мкмоль" означає мікромолі, "екв." означає еквівалент, "°C" означає градуси за Цельсієм, "МГц" означає мегагерц, "BEPX" означає високоефективну рідинну хроматографію.

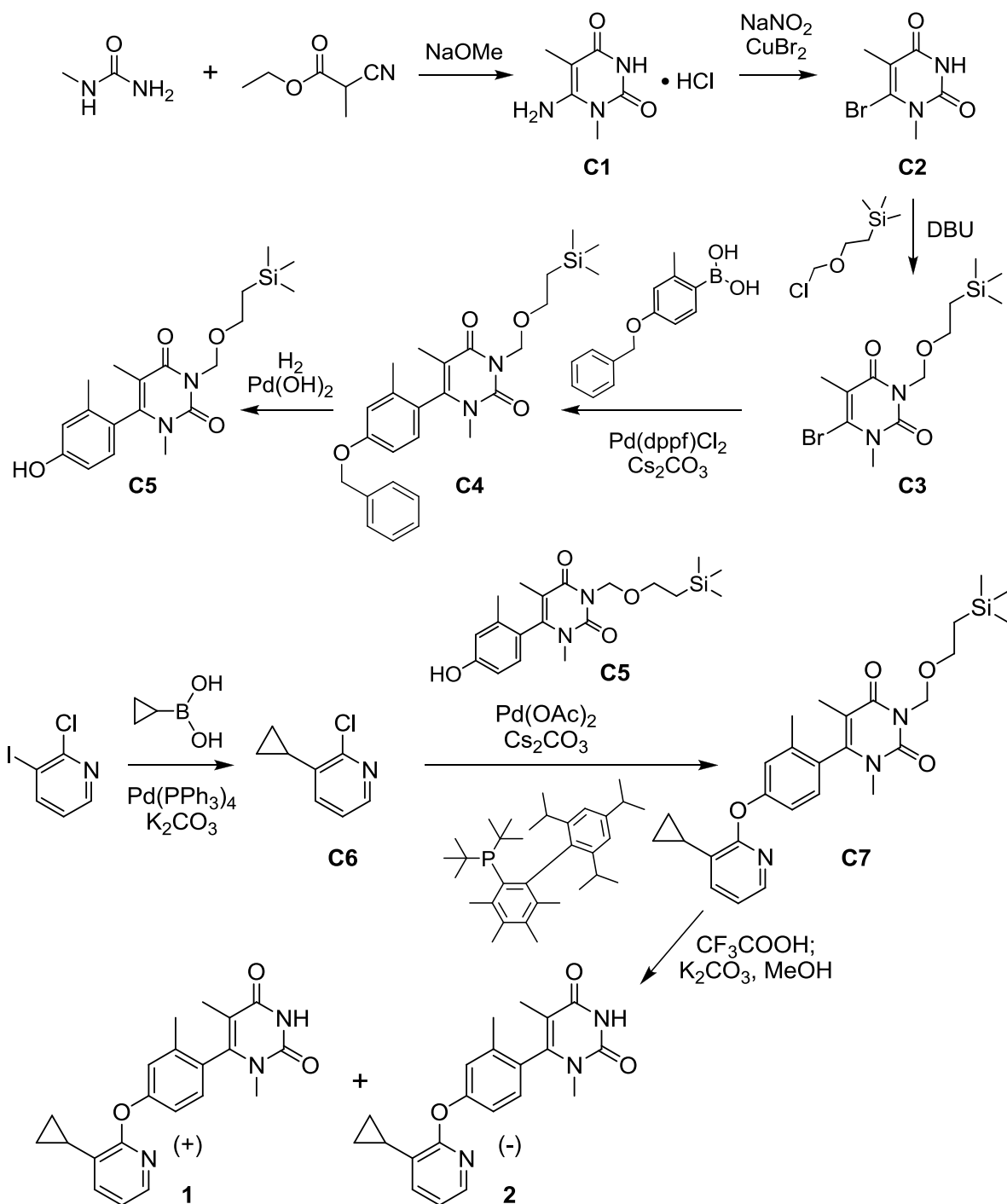
#### ПРИКЛАДИ

- Експерименти, як правило, здійснювали в інертній атмосфері (азот або аргон), зокрема, у випадках, коли застосовували реагенти або проміжні сполуки, чутливі до кисню або вологи. Комерційні розчинники та реагенти, як правило, використовували без додаткової очистки. Безводні розчинники застосовували, де це необхідно, як правило, продукти AcroSeal® від Acros Organics або продукти DriSolv® від EMD Chemicals. В інших випадках, комерційні розчинники пропускали через колонки, заповнені молекулярними ситами 4Å, поки не були досягнуті наступні стандарти контролю QC щодо води: а) <100 м.д. для дихлорметану, толуолу, N, N-диметилформаміду та тетрагідрофурану; б) <180 м.д. для метанолу, етанолу, 1,4-діоксану та діізопропіламіну. Для кожної з чутливих реакцій, розчинники додатково обробляли металічним натрієм, гібридом кальцію або молекулярними ситами, та дистильовали безпосередньо перед використанням. Продукти, як правило сушили в вакуумі перед виконанням подальших реакцій або представленням на біологічні дослідження. Дані мас-спектрометрії повідомляють з обладнання або рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (PX-МС), хімічної іонізації при атмосферному тиску (APCI) або газової хроматографії-мас-спектрометрії (ГХ-МС). Дані хімічних зсувів для ядерного магнітного резонанса (ЯМР) виражаються в частках на мільйон (м.ч., δ) по відношенню до залишкових піків дейтерованих розчинників, які застосовують. В деяких прикладах, хіральні розділення здійснювали, щоб розділити атропоізмери (або атропоенантіомери) певних сполук за винаходом. В деяких прикладах, оптичне обертання атропоізомер вимірювали, застосовуючи поляриметр. Відповідно до його даних щодо обертання, які спостерігались, (або його конкретних даних щодо обертання), атропоізомер (або атропоенантіомер) з обертанням за годинниковою стрілкою позначали як (+)-атропоізомер [або (+)атропоенантіомер] та атропоізомер (або атропоенантіомер) з обертанням проти годинникової стрілки позначали як (-)-атропоізомер [або (-) атропоенантіомер].

- 40 Реакції, які проходять через проміжні сполуки, які детектуються, були, як правило з наступною PX-МС, та це дозволяло проходити до повного перетворення перед додаванням наступних реагентів. Для синтезів, що посилаються на процедури в інших прикладах або способах, умови реакції (час та температура реакції) можуть змінюватись. Як правило, реакції контролювали, застосовуючи тонкошарову хроматографію або мас-спектрометрію, та піддавали обробці за необхідністю. Очистки можуть варіювати між експериментами: як правило, розчинники та співвідношення розчинників, які використовують для елюентів/градієнти, вибирали, щоб забезпечити відповідний R<sub>f</sub>s або час утримання.

#### Приклади 1 та 2

- 50 (+)-6-{4-[(3-Циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (1) та (-)-6-{4-[(3-Циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (2)



Стадія 1. Синтез 6-аміно-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону, гідрохлоридна сіль (C1).

- 5 Розчин метоксиду натрію в метанолі (4,4 М, 27 мл, 119 ммоль) додавали до розчину етил 2-ціанопропанату (95 %, 13,2 мл, 99,6 ммоль) та 1-метилсечовини (98 %, 8,26 г, 109 ммоль) в метанолі (75 мл), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Після видалення розчинника в вакуумі, залишок неодноразово випаровували при зниженому тиску з ацетонітрилом (3 × 50
- 10 мл), потім розподіляли між ацетонітрилом (100 мл) та водою (100 мл). Водний 6 М розчин гідрохлоридної кислоти повільно додавали доки рН досягав приблизно 2; одержана в результаті суміш перемішували протягом 1 години. Осад збирали фільтруванням та промивали трет-бутилметилмовим етером, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 15,2 г, 79,3 ммоль, 80 %. РХ-МС m/z 156,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (шс, 1H), 6,39 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,67 (с, 3H).
- 15 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,67 (с, 3H).

Стадія 2. Синтез 6-бром-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C2).

1:1 суміш ацетонітрилу та води (120 мл) додавали до суміші С1 (9,50 г, 49,6 ммоль), натрію нітриту (5,24 г, 76 ммоль), та купруму (II) броміду (22,4 г, 100 ммоль) {Увага: виділення газових бульбашок та незначна екзотерма}, та реакційній суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 66 годин. Додавання водного розчину сульфатної кислоти (1 N, 200 мл) та етилацетату (100 мл) давало осад, який збирали фільтруванням та промивали водою та етилацетатом, одержуючи продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (7,70 г). Органічний шар з фільтрату концентрували до меншого об'єму, під час якого утворювався додатковий осад; його виділяли фільтруванням та промивали 1:1 етилацетат/гептан, одержуючи додатковий продукт (0,4 г). Загальний вихід: 8,1 г, 37 ммоль, 75 %. ГХ-МС m/z 218, 220 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (шс, 1H), 3,45 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез 6-бром-1,5-диметил-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил} піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C3).

До суміші С2 (21,9 г, 99,8 ммоль) та 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлориду (20 г, 120 ммоль) в ацетонітрилі (400 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен (DBU, 18,3 г, 120 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 18 годин. Додавали додатковий 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (5 г, 30 ммоль) та 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен (4,6 г, 30 ммоль), та перемішування продовжували при 60 °C протягом 18 годин. Після цього суміш концентрували в вакуумі, залишок розбавляли водою (500 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари концентрували; очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Градiєнт: 20 % до 50 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 22,5 г, 64,4 ммоль, 64 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,41 (с, 2H), 3,61-3,72 (м, 5H), 2,13 (с, 3H), 0,93-1,02 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 4. Синтез 6-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-1,5-диметил-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C4).

До суміші С3 (10 г, 29 ммоль), [4-(бензилокси)-2-метилфеніл]боронової кислоти (10,4 г, 43,0 ммоль) та цезію карбонату (28 г, 86 ммоль) в 1,4-діоксані (400 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (2,2 г, 3,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім фільтрували. Фільтрат концентрували, та залишок чистили, хроматографією на силікагелі (Градiєнт: від 10 % до 20 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 10 г, 21 ммоль, 72 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,49 (м, 5H), 7,00 (д, половина квартету АВ, J=8,3 Гц, 1H), 6,91-6,97 (м, 2H), 5,50 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,2 Гц, Δν<sub>AB</sub>=4,1 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,00-1,06 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

Стадія 5. Синтез 6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметил-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C5).

Суміш С4 (10 г, 21 ммоль) та паладію гідроксиду (2 г, сухий) в метанолі (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин при тиску водню 40 фунт/кв. дюйм. Після фільтрування реакційної суміші, фільтрат концентрували, одержуючи продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 8,0 г, 21 ммоль, 100 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (д, половина квартету АВ, J=8,2 Гц, 1H), 6,81-6,87 (м, 2H), 5,52 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,5 Гц, Δν<sub>AB</sub>=2,7 Гц, 2H), 3,73-3,80 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 0,99-1,05 (м, 2H), 0,01 (с, 9H).

Стадія 6. Синтез 2-хлор-3-циклопропілпіридину (C6).

До суміші 2-хлор-3-йодпіридину (2,39 г, 9,98 ммоль), циклопропілборонової кислоти (860 мг, 10 ммоль) та калію карбонату (4,14 г, 30,0 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) додавали тетра(трифенілфосфін)паладій(0) (1,16 г, 1,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 4 годин, потім розбавляли етилацетатом (50 мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували, та залишок чистили хроматографією на силікагелі (Градiєнт: від 10 % до 30 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 1 г, 6 ммоль, 60 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,14 (ш дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 1,04-1,11 (м, 2H), 0,67-0,72 (м, 2H).

Стадія 7. Синтез 6-[4-{[3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметил-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C7).

Паладій(II) ацетат (61 мг, 0,27 ммоль) та ди-трет-бутил[3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (130 мг, 0,27 ммоль) додавали до суміші С6 (615 мг, 4,00 ммоль), С5 (1,0 г, 2,6 ммоль) та цезію карбонату (2,6 г, 8,0 ммоль) в 1,4-діоксані (25 мл). Реакційну суміш перемішували при 120 °C під дією мікрохвильового випромінювання протягом 5 годин, потім розбавляли етилацетатом (50 мл) та фільтрували. Після видалення розчинників в вакуумі, залишок чистили, застосовуючи хроматографією на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 25 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт у вигляді жовтої смоли. Вихід: 900 мг,

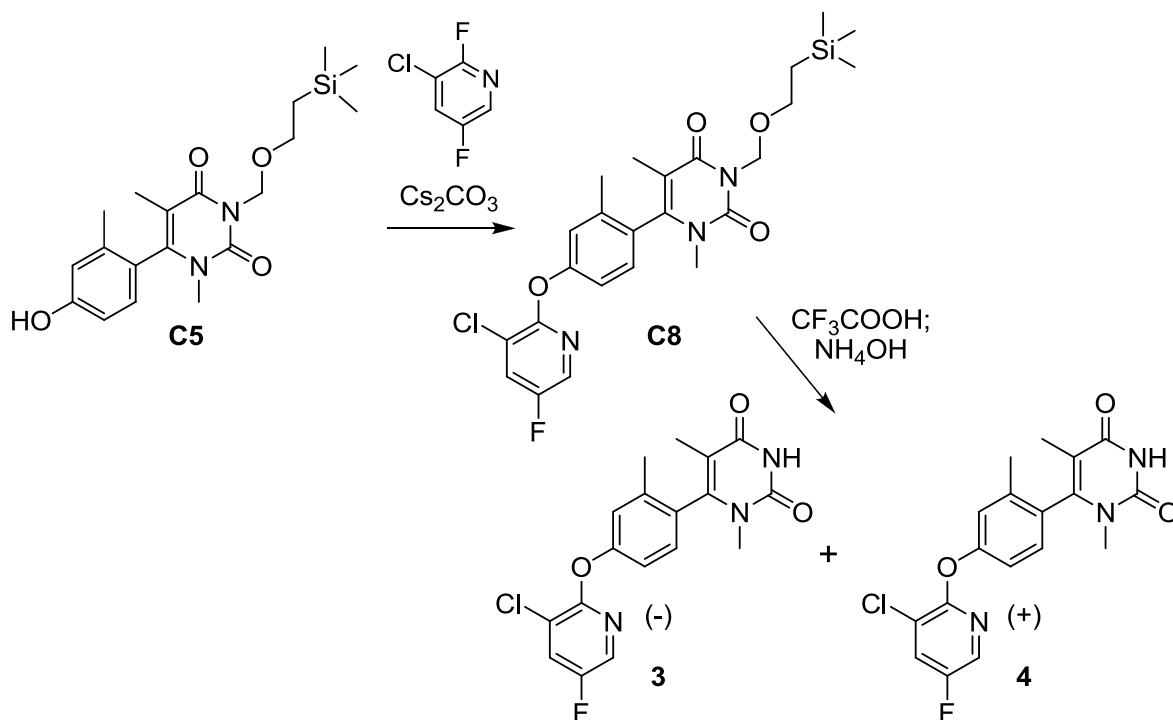
1,8 ммоль, 69 %. PX-МС  $m/z$  494,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (дд,  $J=4,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,30 (дд,  $J=7,4$ , 1,8 Гц, 1H), 7,11-7,14 (м, 1H), 7,08-7,10 (м, 2H), 7,01 (дд,  $J=7,5$ , 4,8 Гц, 1H), 5,51 (квартет АВ,  $J_{AB}=9,3$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=3,8$  Гц, 2H), 3,74-3,80 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,16-2,24 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,00-1,06 (м, 4H), 0,74-0,79 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

5 Стадія 8. Синтез (+)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (1) та (-)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (2).

Трифлуороцтову кислоту (1,5 мл) додавали до розчину C7 (875 мг, 1,77 ммоль) в дихлорметані (8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та концентрували в вакуумі; залишок розчиняли в метанолі (10 мл), обробляли калію карбонатом (1,22 г, 8,83 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після видалення твердих речовин фільтруванням, фільтрат концентрували при зниженому тиску та розподіляли між етилацетатом та водою. Водний шар екстрагували тричі етилацетатом, та об'єднані органічні шари промивали послідовно водою та насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистка, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: 0 - 100 % етилацетату в гептані) давала суміш 1 та 2, яку розділяли застосовуючи хіральну хроматографію з оберненою фазою (Колонка: Chiral Technologies, Chiralpak IA; Gradient: гептан в етанолі). Атропоенантиомер, який елюювали першим, отриманий як тверда речовина, який показав позитивне (+) обертання, позначали як приклад 1. Вихід: 210 мг, 0,578 ммоль, 33 %. Атропоенантиомер, який елюювали другим, також отриманий як тверда речовина, але з негативним (-) обертанням, позначали як приклад 2. Вихід: 190 мг, 0,523 ммоль, 30 %. 1: PX-МС  $m/z$  364,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,94 (шд,  $J=5$  Гц, 1H), 7,48 (шд,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,03-7,14 (м, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,15-2,23 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 0,99-1,06 (м, 2H), 0,75-0,82 (м, 2H). 2: PX-МС  $m/z$  364,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,94 (дд,  $J=4,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J=7,5$ , 1,8 Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 7,06 (дд,  $J=8,4$ , 2,3 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,15-2,23 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 0,99-1,06 (м, 2H), 0,75-0,82 (м, 2H).

Приклади 3 та 4

30 (-)-6-{4-[(3-Хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (3) та (+)-6-{4-[(3-Хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (4)



35 Стадія 1. Синтез 6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметил-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C8).

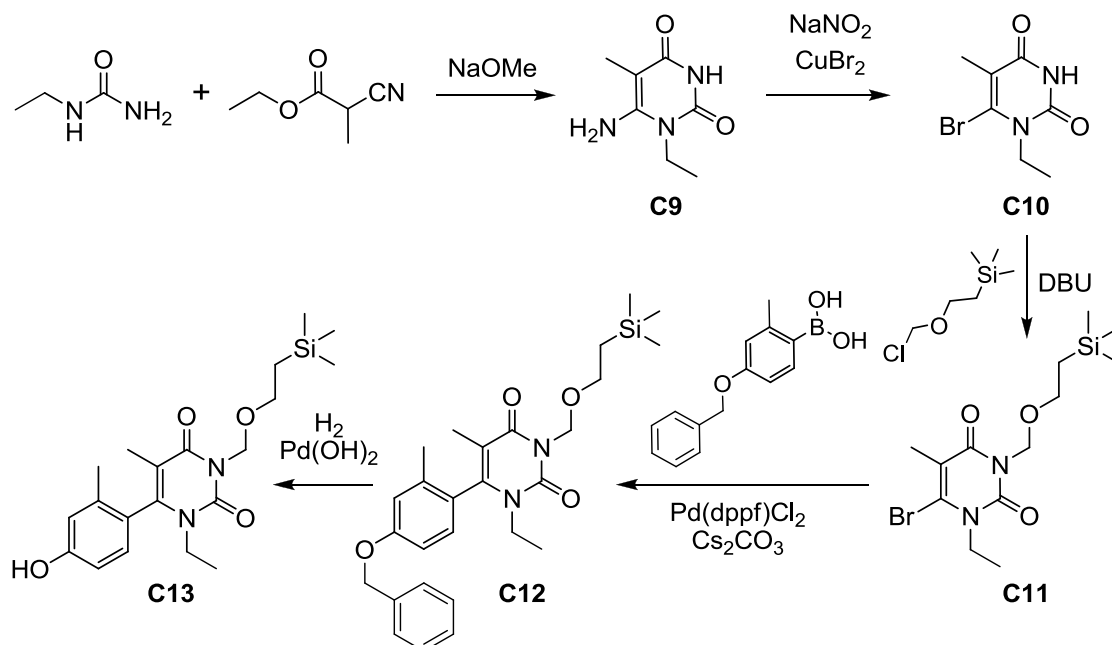
Цезію карбонату (476 мг, 1,46 ммоль) додавали до суміші 3-хлор-2,5-дифлуорпіридину (97 %, 150 мг, 0,97 ммоль) та C5 (366 мг, 0,972 ммоль) в диметилсульфоксиді (5 мл), та реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 6 годин. Додавали воду, та суміш екстрагували тричі етилацетатом; об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Градієнт: від 10 % до 40 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді густої твердої речовини. Вихід: 414 мг, 0,818 ммоль, 84 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=7,1, 2,7 Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 3H), 5,51 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,3 Гц, Δν<sub>AB</sub>=3,4 Гц, 2H), 3,74-3,80 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,00-1,06 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

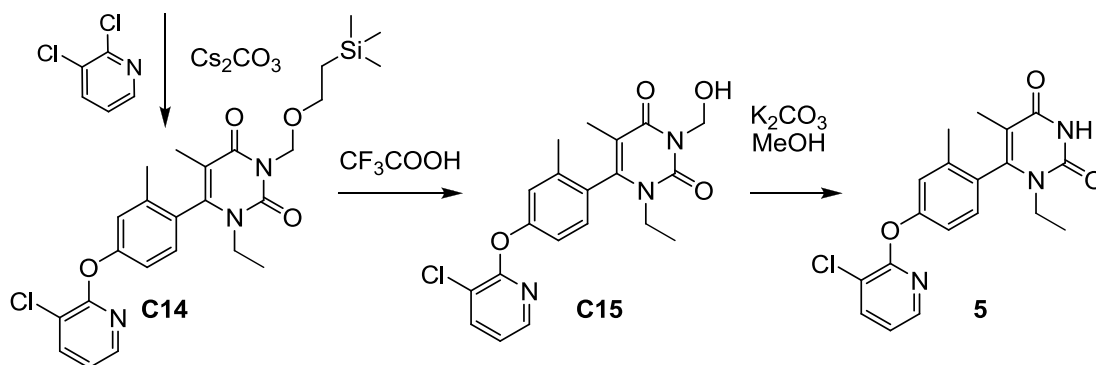
Стадія 2. Синтез (-)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (3) та (+)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (4).

Трифлуороцтову кислоту (812 мкл, 10,9 ммоль) додавали до розчину C8 (187 мг, 0,370 ммоль) в дихлорметані (3,0 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинники видаляли в вакуумі, та залишок завантажували в тетрагідрофуран (4,5 мл) та обробляли концентрованим водним гідроксидом амонію (9 мл). Через 4 години, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, об'єднували з сирим продуктом з ідентичної реакції, яку здійснювали з C8 (200 мг, 0,395 ммоль), та чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Градієнт: від 20 % до 40 % етилацетату в гептані), одержуючи рацемічний продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 219 мг, 0,583 ммоль, 76 %. Його розділяли на атропоенантимери застосовуючи хіральну хроматографію (Колонку: Phenomenex Lux Cellulose-1; Градієнт: від 50 % до 100 % етанолу в гептані). Атропоенантиомер, який елюювали першим, який був отриманий у вигляді білої твердої речовини, демонстрував негативне (-) обертання та позначали як приклад 3. Вихід: 25 мг, 66 мкмоль, 9 %. Атропоенантиомер, який елюювали другим, також був білою твердою речовиною, але демонстрував позитивне (+) обертання; його позначали як приклад 4. Вихід: 62 мг, 160 мкмоль, 21 %. 3: PX-МС m/z 376,1, 378,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (шс, 1H), 7,97 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=7,1, 2,8 Гц, 1H), 7,11-7,16 (м, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,67 (с, 3H). 4: PX-МС m/z 376,2, 378,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (шс, 1H), 7,97 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=7,1, 2,7 Гц, 1H), 7,12-7,16 (м, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,67 (с, 3H).

Приклад 5

6-{4-[(3-Хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (5)





Стадія 1. Синтез 6-аміно-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C9).

Натрію гідрид (1,84 г, 76,7 ммоль) додавали порціями до розчину 1-етилсечовини (5,7 г, 65 ммоль) та етил 2-ціанопропаноату (7,5 г, 59 ммоль) в метанолі (60 мл), який був охолоджений до 0-5 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин та потім концентрували в вакуумі. Додавали ацетонітрил (200 мл), та суміш знову концентрували насухо. Залишок розбавляли сумішшю ацетонітрилу (100 мл) та води (30 мл); 12 М водні гідрохлоридна кислота додавали по краплям до рН приблизно 1-2. Далі суміш перемішували протягом 1 години, осад збирали фільтруванням та промивали трет-бутилметилмовим етером, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 8,15 г, 48,2 ммоль, 82 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,84 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадія 2. Синтез 6-бром-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C10).

До розчину C9 (6,2 г, 36,6 ммоль) в 1:1 суміші ацетонітрилу та води (70 мл) додавали натрію нітрит (3,8 г, 55 ммоль) та купруму (II) бромід (16,4 г, 73,4 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Додавали суміш 1 N водної сульфатної кислоти (100 мл) та етилацетату (50 мл), та перемішування продовжували протягом 1 години, далі органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі; хроматографія на силікагелі (Гradient: від 0 % до 50 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді зеленої твердої речовини. Вихід: 5,0 г, 21 ммоль, 57 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (шс, 1H), 4,21 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадія 3. Синтез 6-бром-1-етил-5-метил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C11).

Сполуку C10 перетворювали в продукт, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу C3 в прикладах 1 та 2. Продукт отримували у вигляді жовтої смоли. Вихід: 1,28 г, 3,52 ммоль, 17 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,41 (с, 2H), 4,24 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,65-3,72 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,94-1,01 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 4. Синтез 6-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-1-етил-5-метил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C12).

Сполуку C11 перетворювали в продукт, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу C4 в прикладах 1 та 2. Продукт отримували у вигляді жовтої смоли. Вихід: 1,09 г, 2,27 ммоль, 78 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,49 (м, 5H), 7,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91-6,97 (м, 2H), 5,50 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,79-3,89 (м, 1H), 3,74-3,80 (м, 2H), 3,23-3,34 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,00-1,07 (м, 5H), 0,03 (с, 9H).

Стадія 5. Синтез 1-етил-6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-5-метил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C13).

Продукт, отриманий у вигляді сірої твердої речовини, синтезували з C12 застосовуючи спосіб, описаний для синтезу C5 в прикладах 1 та 2. Вихід: 800 мг, 2,05 ммоль, 90 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,79-6,85 (м, 2H), 5,51 (с, 2H), 3,79-3,89 (м, 1H), 3,73-3,80 (м, 2H), 3,24-3,34 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 0,99-1,06 (м, 5H), 0,02 (с, 9H).

Стадія 6. Синтез 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1-етил-5-метил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C14).

Цезію карбонату (127 мг, 0,390 ммоль) та C13 (50 мг, 0,13 ммоль) додавали до розчину 2,3-дихлорпіридину (38 мг, 0,26 ммоль) в диметилсульфоксиді (3 мл), та реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 18 годин. Після видалення твердих речовин фільтруванням, фільтрат розподіляли між етилацетатом (20 мл) та водою (20 мл), та водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі, та залишок чистили застосовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на силікагелі (Елюент: 3:1

петролейний етер/етилацетат), одержуючи продукт у вигляді жовтої смоли. Вихід: 31 мг, 62 мкмоль, 48 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (дд,  $J=4,7, 1,4$  Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J=7,7, 1,4$  Гц, 1H), 7,11-7,19 (м, 3H), 7,05 (дд,  $J=7,6, 4,9$  Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,81-3,93 (м, 1H), 3,72-3,80 (м, 2H), 3,25-3,37 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 0,98-1,10 (м, 5H), 0,02 (с, 9H).

Стадія 7. Синтез 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1-етил-3-(гідроксиметил)-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C15).

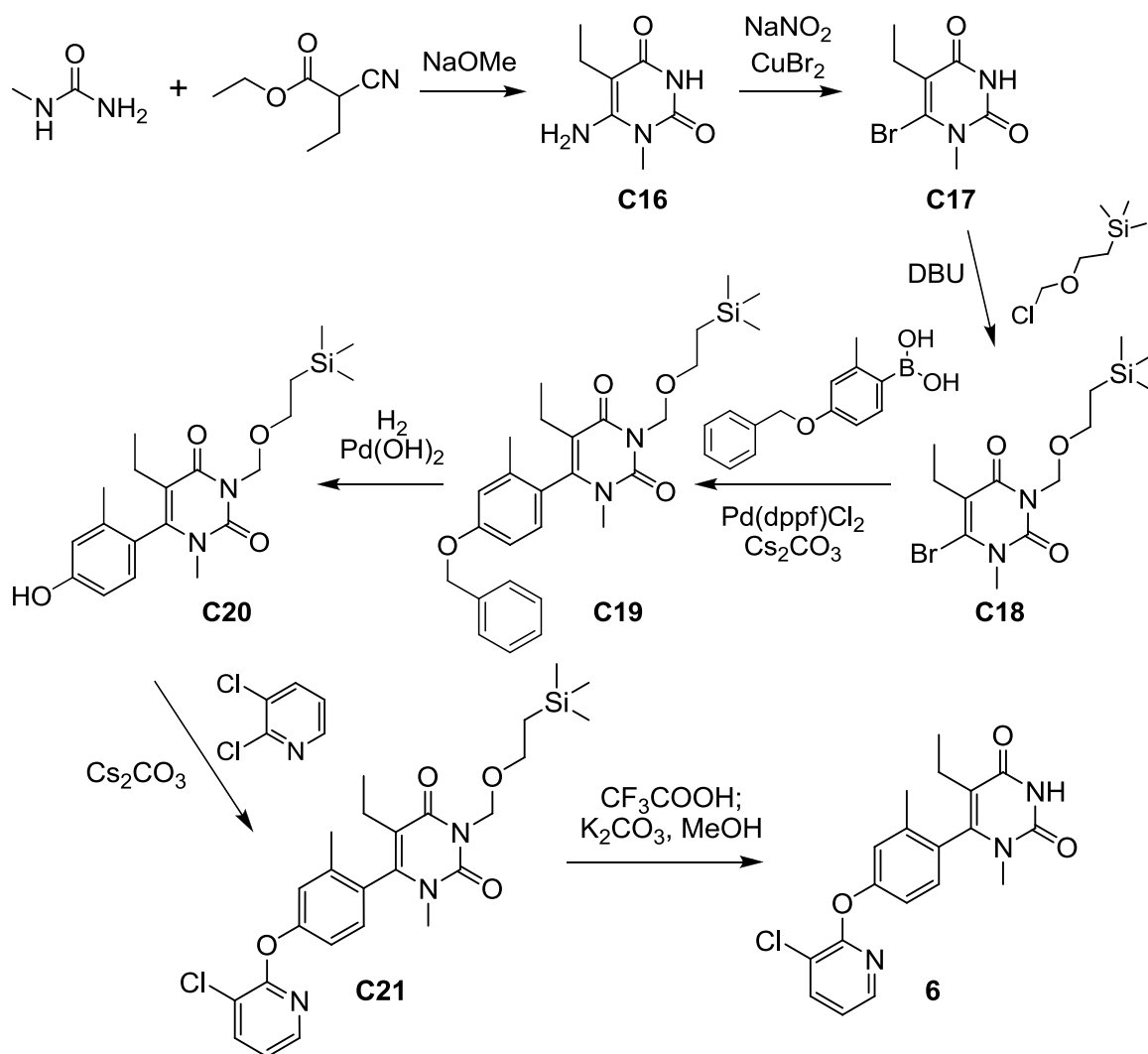
Сполуку C14 (31 мг, 62 мкмоль) обробляли трифлуороцтовою кислотою (3 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Видалення розчинника в вакуумі давало продукт (24,8 мг), який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 8. Синтез 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (5).

До розчину C15 (з попередньої стадії, 24,8 мг, <62 мкмоль) в метанолі (5 мл) додавали калію карбонат (83 мг, 0,60 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після видалення твердих речовин фільтруванням, фільтрат концентрували, та залишок чистили, застосовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на силікагелі (Елюент: 20:1 дихлорметан/ метанол), одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 7,7 мг, 21 мкмоль, 34 % за дві стадії. PX-MC  $m/z$  372,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,07 (дд,  $J=4,8, 1,5$  Гц, 1H), 7,98 (дд,  $J=7,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,32 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,12-7,21 (м, 3H), 3,78-3,89 (м, 1H), 3,27-3,38 (м, 1H, припускається; частково закривається піком розчинника), 2,21 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,07 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Приклад 6

6-{4-[(3-Хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (6)



Стадія 1. Синтез 6-аміно-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C16).

Етил 2-ціанобутаноат піддають взаємодії з 1-метилсечовиною відповідно до способу, описаного для синтезу С9 в прикладі 5. Продукт отримували у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 5,95 г, 35,2 ммоль, 66 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,36 (с, 1H), 6,41 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,22 (кв,  $J=7,3$  Гц, 2H), 0,87 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

5 Стадія 2. Синтез 6-бром-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (С17).

До розчину С16 (5,95 г, 35,2 ммоль) в 1:1 суміші ацетонітрилу та води (80 мл) додавали натрію нітрит (3,6 г, 52 ммоль) та купруму (II) бромід (15,7 г, 70,3 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Додавали суміш 1 N водної сульфатної кислоти (100 мл) та етилацетату (50 мл), та перемішування продовжували протягом 10 1 години. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтруванням, та відфільтрований корж промивали водним етилацетатом, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (4 г). Органічний шар фільтрату відокремлювали, та водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл); об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі, одержуючи додатковий продукт у вигляді зеленої твердої речовини (3 г). Вихід: 7 г, 30 ммоль, 85 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92 (шс, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,58 (кв,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,09 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

15 Стадія 3. Синтез 6-бром-5-етил-1-метил-3-[[2-(триметилсиліл)стокси] метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (С18).

Сполуку С17 перетворювали в продукт, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу С3 в прикладах 1 та 2. Продукт отримували у вигляді жовтої смоли. Вихід: 3,1 г, 8,5 ммоль, 28 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,41 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,64-3,72 (м, 2H), 2,61 (кв,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,09 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H), 0,95-1,01 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

20 Стадія 4. Синтез 6-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-5-етил-1-метил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (С19).

Сполуку С18 перетворювали в продукт, застосовуючи спосіб, який застосовували для синтезу С4 в прикладах 1 та 2. Продукт отримували у вигляді жовтої смоли. Вихід: 1,26 г, 2,62 ммоль, 59 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,49 (м, 5H), 7,03 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,91-6,97 (м, 2H), 5,47-5,54 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,73-3,80 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,18-2,29 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,86-1,97 (м, 1H), 0,99-1,07 (м, 2H), 0,91 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H), 0,03 (с, 9H).

30 Стадія 5. Синтез 5-етил-6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1-метил-3-[[2-(три метилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (С20).

Продукт, отриманий у вигляді сірої твердої речовини, синтезували з С19 застосовуючи спосіб, описаний для синтезу С5 в прикладах 1 та 2. Вихід: 850 мг, 2,18 ммоль, 83 %. РХ-МС  $m/z$  413,2  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,97 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,79-6,86 (м, 2H), 5,48-5,54 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,18-2,30 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,86-1,97 (м, 1H), 0,99-1,06 (м, 2H), 0,90 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H), 0,02 (с, 9H).

35 Стадія 6. Синтез 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-етил-1-метил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (С21).

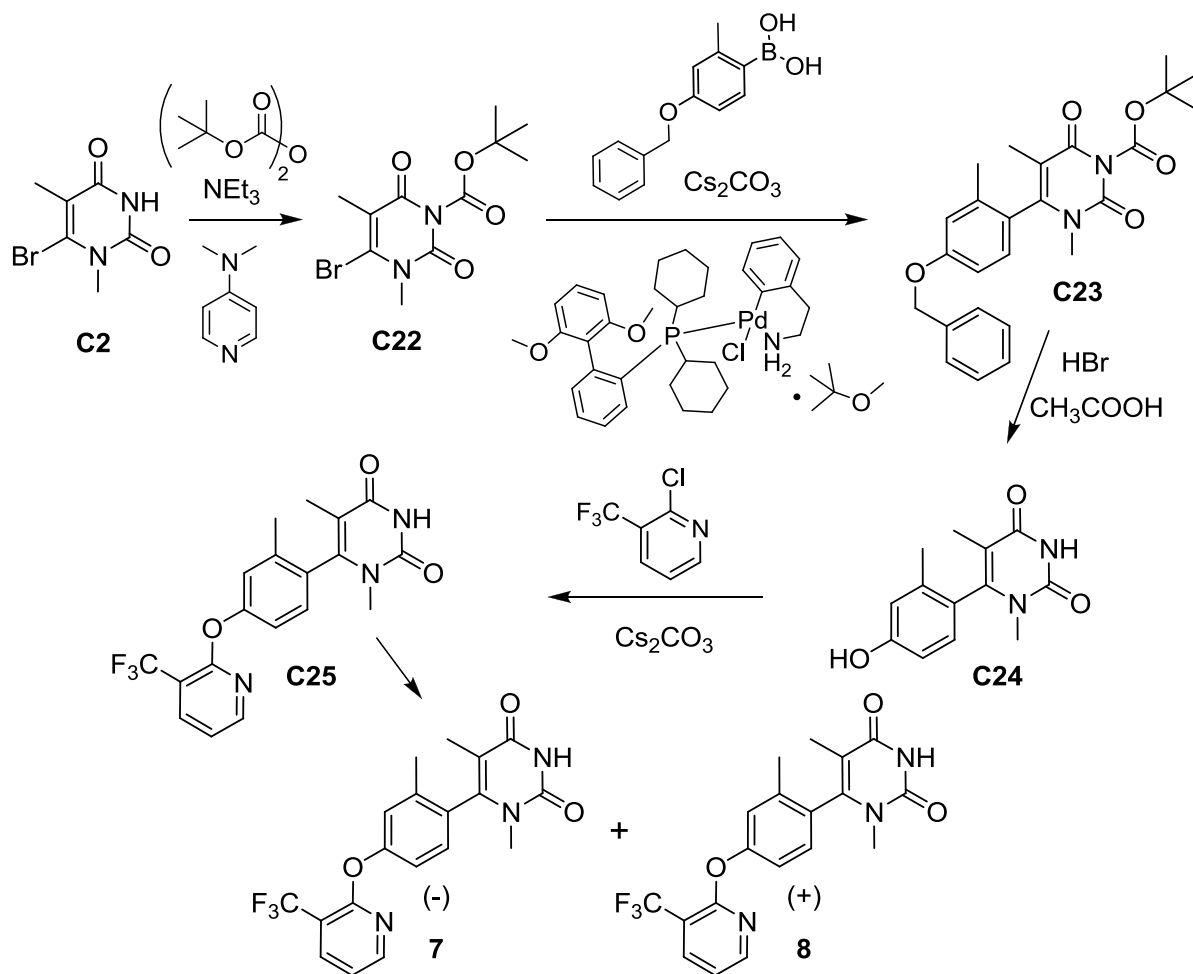
Суміш С20 (80 мг, 0,20 ммоль), 2,3-дихлорпіридину (45 мг, 0,30 ммоль) та цезію карбонату (199 мг, 0,611 ммоль) в диметилсульфоксиді (8 мл) нагрівали при 120 °С протягом 18 годин. 40 Після додавання води та етилацетату, суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (Елюент: 1:1 петролейний етер/етилацетат) давала продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 82 мг, 0,16 ммоль, 80 %.

45 Стадія 7. Синтез 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (6).

Розчин С21 (82 мг, 0,16 ммоль) в трифлуороцтовій кислоті (3 мл) нагрівали при 80 °С протягом 1 години. Після видалення розчинника в вакуумі, залишок розчиняли в метанолі (5 мл), обробляли калію карбонатом (68 мг, 0,49 ммоль), та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували; 50 очистка препаративною тонкошаровою хроматографією (Елюент: етилацетат) давала продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 28 мг, 75 мкмоль, 47 %. РХ-МС  $m/z$  372,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,07 (шд,  $J=4$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,11-7,21 (м, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,17-2,27 (м, 1H), 1,87-1,98 (м, 1H), 0,93 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Приклади 7 та 8

55 (-)-1,5-Диметил-6-(2-метил-4-[[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси]феніл) піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (7) та (+)-1,5-Диметил-6-(2-метил-4-[[3-(трифлуорметил) піридин-2-іл]окси]феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (8)



Стадія 1. Синтез трет-бутил 4-бром-3,5-диметил-2,6-діоксо-3,6-дигідро піримідин-1(2H)-карбоксилат (**C22**).

Сполуку **C2** (800 мг, 3,65 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (99 %, 966 мг, 4,38 ммоль), триетиламін (0,62 мл, 4,4 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридин (45 мг, 0,36 ммоль) завантажували в тетрагідрофуран (15 мл) та нагрівали до 70 °C протягом 1 години, потім давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: від 10 % до 25 % етилацетату в гептані), одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 1,10 г, 3,45 ммоль, 94 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,64 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,61 (с, 9H).

Стадія 2. Синтез трет-бутил 4-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-3,5-диметил-2,6-діоксо-3,6-дигідропіримідин-1(2H)-карбоксилату (**C23**).

Суміш **C22** (1,00 г, 3,13 ммоль), [4-(бензилокси)-2-метилфеніл]боронової кислоти (98 %, 1,16 г, 4,68 ммоль), аддукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]паладій(II) - трет-бутилметиловий етер (S-Phos прекаталізатор) (119 мг, 0,156 ммоль), та цезію карбонату (3,06 г, 9,39 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (10 мл) та воді (3 мл) нагрівали при 50 °C протягом 66 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом, та потім фільтрували, щоб видалити суспендовані тверді речовини. Фільтрат екстрагували декілька разів етилацетатом, та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Одержану в результаті тверду речовину суспендували в 1:3 суміші етилацетату та гептану, перемішували протягом декількох хвилин, та фільтрували, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 970 мг, 2,22 ммоль, 71 %. PX-MC  $m/z$  337,2 [(M-Boc)+H] $^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,48 (м, 5H), 6,91-7,01 (м, 3H), 5,10 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,16 (шс, 3H), 1,66 (с, 9H), 1,64 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез 6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (**C24**).

Сполуку **C23** (250 мг, 0,573 ммоль) змішували з 30 % розчином гідрогенброміду в оцтовій кислоті (1 мл, 5 ммоль) та давали перемішуватись протягом 18 годин при кімнатній температурі.

Після видалення оцтової кислоти при зниженому тиску, залишок розчиняли в мінімальній кількості етанолу та розбавляли з 4 М водною гідрохлоридною кислотою, одержуючи трохи каламутну суміш; її випаровували насухо, та одержану в результаті тверду речовину суспендували в 4 N водній гідрохлоридній кислоті, перемішували протягом декількох хвилин, та

5 фільтрували, одержуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 125 мг, 0,508 ммоль, 89 %. РХ-МС  $m/z$  247,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,36 (шс, 1H), 9,71 (дуже шс, 1H), 6,99 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,72 (д,  $J=8,1, 2,3$  Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,44 (с, 3H).

10 Стадія 4. Синтез 1,5-диметил-6-(2-метил-4-{{3-(трифлуорметил)піридин-2-іл}окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C25).

2-Хлор-3-(трифлуорметил)піридин (98 %, 269 мг, 1,45 ммоль), C24 (325 мг, 1,32 ммоль) та цезію карбонату (521 мг, 1,60 ммоль) об'єднували в N, N-диметилформаміді (6 мл), та одержану в результаті суспензію нагрівали при 100 °C протягом 18 годин. Після цього її охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляли водною 1 М гідрохлоридною кислотою та екстрагували декілька разів етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали двічі водою та

15 один раз насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Одержану в результаті тверду речовину суспендували в 1:1 суміші етилацетату та гептану, перемішували протягом декількох хвилин та збирали фільтруванням, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 440 мг, 1,12 ммоль, 85 %. РХ-МС  $m/z$  392,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,31-8,36 (м, 2H), 8,05 (шд,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,13-7,22 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,69 (с, 3H).

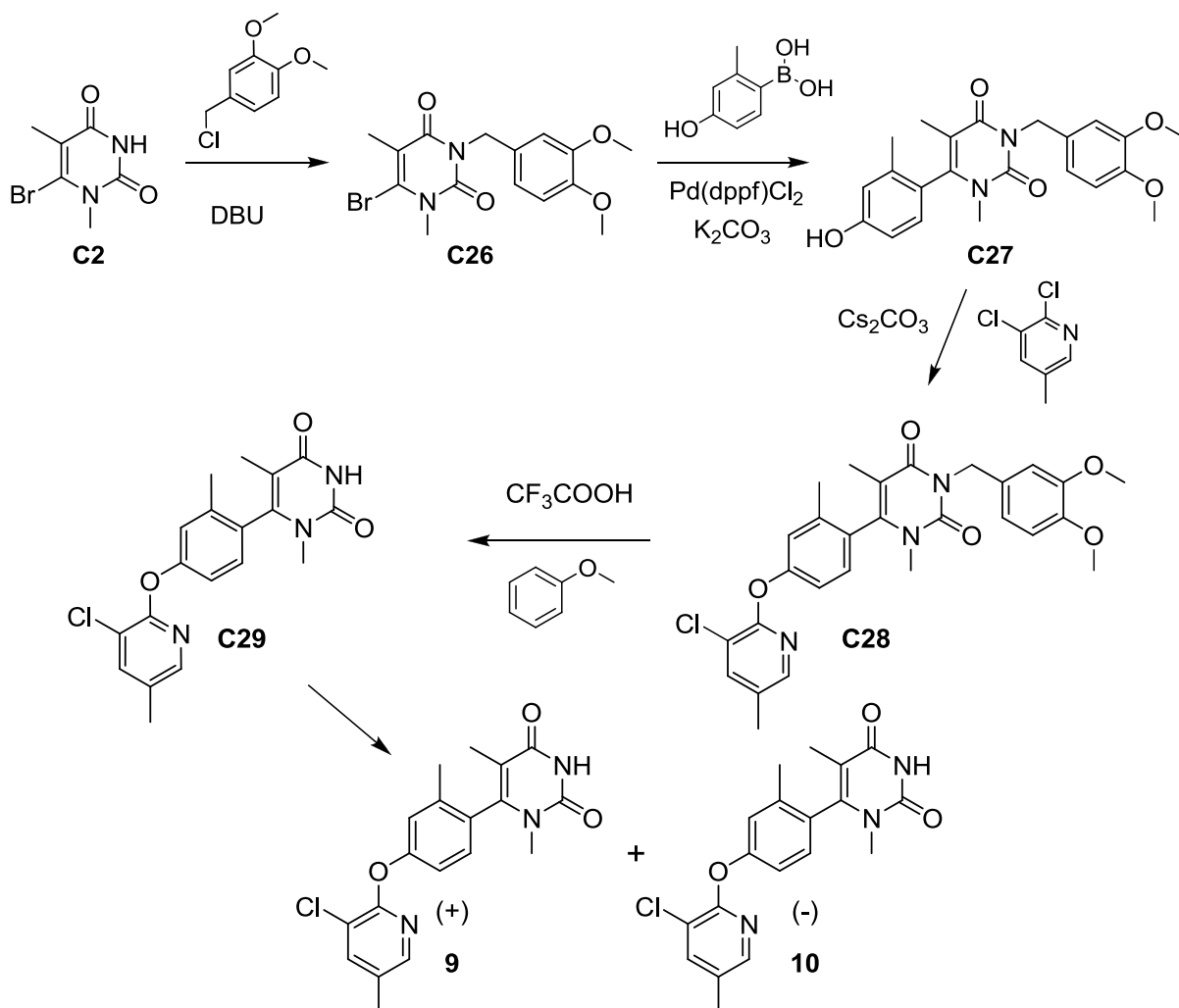
20 Стадія 5. Виділення (-)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{{3-(трифлуорметил) піридин-2-іл}окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (7) та (+)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{{3-(трифлуорметил)піридин-2-іл}окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (8).

25 Рацемат C25 (1,30 г, 3,32 ммоль) розділяли на його атропоенантіомери, застосовуючи хіральну хроматографію (Колонку: Phenomenex Lux Cellulose-2; Градієнт: гептан/етанол). Атропоенантіомер, який елюювали першим, отриманий у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини, який показав негативне (-) обертання, позначали як приклад 7. Вихід: 536 мг, 1,37 ммоль, 41 %. Атропоенантіомер, який елюювали другим, також отриманий у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини, але з позитивним (+) обертанням, позначали як приклад 8. Вихід: 30 553 мг, 1,41 ммоль, 42 %. 7: РХ-МС  $m/z$  392,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,34 (ддкв,  $J=4,9, 1,9, 0,6$  Гц, 1H), 8,30 (шс, 1H), 8,05 (ддкв,  $J=7,6, 1,9, 0,7$  Гц, 1H), 7,13-7,21 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 2,21 (шс, 3H), 1,69 (с, 3H). 8: РХ-МС  $m/z$  392,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,34 (шд,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,30 (шс, 1H), 8,05 (шд,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,13-7,22 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 2,21 (шс, 3H), 1,69 (с, 3H).

35 Приклади 9 та 10

(+)-6-{{4-[(3-Хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметил піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (9) та (-)-6-{{4-[(3-Хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (10)

40



Стадія 1. Синтез 6-бром-3-(3,4-диметоксибензил)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1Н, 3Н)-діону (C26).

1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен (98 %, 5,57 мл, 36,5 ммоль) додавали до суспензії C2 (4,00 г, 18,3 ммоль) та 4-(хлорметил)-1,2-диметоксибензолу (5,16 г, 27,6 ммоль) в ацетонітрилі (80 мл), та реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 годин. Після видалення розчинника в вакуумі, залишок чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: від 25 % до 50 % етилацетату в гептані), одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 5,70 г, 15,4 ммоль, 84 %. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08-7,12 (м, 2Н), 6,80 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,07 (с, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,85 (с, 3Н), 3,65 (с, 3Н), 2,14 (с, 3Н).

Стадія 2. Синтез 3-(3,4-диметоксибензил)-6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1Н, 3Н)-діону (C27).

Водний розчин калію карбонату (3,0 М, 14 мл, 42 ммоль) додавали до суміші C26 (5,00 г, 13,5 ммоль), (4-гідрокси-2-метилфеніл)боронової кислоти (4,12 г, 27,1 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплексу дихлорметану (98 %, 1,13 г, 1,36 ммоль) та 1,4-діоксану (120 мл). Потім реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 18 годин, її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом та воду, та фільтрували через діатоміт. Органічний шар з фільтрату промивали послідовно насиченим водним розчином натрію бікарбонату та насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистка, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Gradient: 25 % до 75 % етилацетату в гептані), давала продукт у вигляді білої піни. Вихід: 2,71 г, 6,84 ммоль, 51 %. РХ-МС m/z 397,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1Н), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,83 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,80-6,82 (м, 1Н), 6,76-6,80 (м, 1Н), 5,16 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=13,3 Гц, Δν<sub>AB</sub>=19,2 Гц, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 3,02 (с, 3Н), 2,11 (шс, 3Н), 1,66 (с, 3Н).

Стадія 3. Синтез 6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-3-(3,4-диметоксибензил)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1Н, 3Н)-діону (C28).

Суміш 2,3-дихлор-5-метилпіридину (735 мг, 4,54 ммоль), C27 (1,5 г, 3,8 ммоль) та цезію карбонату (2,46 г, 7,55 ммоль) в диметилсульфоксиді (36 мл) перемішували при 100 °С протягом 40 годин, та при 120 °С протягом додаткових 48 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (300 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл); об'єднані органічні шари сушили, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Гradient: від 10 % до 60 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 1,7 г, 3,2 ммоль, 84 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89-7,92 (м, 1H), 7,64-7,66 (м, 1H), 7,23 (шд, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (ш дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,10-7,12 (шс, 1H), 7,06-7,09 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,16 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=13,4 Гц, Δν<sub>AB</sub>=20,4 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,68 (с, 3H).

Стадія 4. Синтез 6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C29).

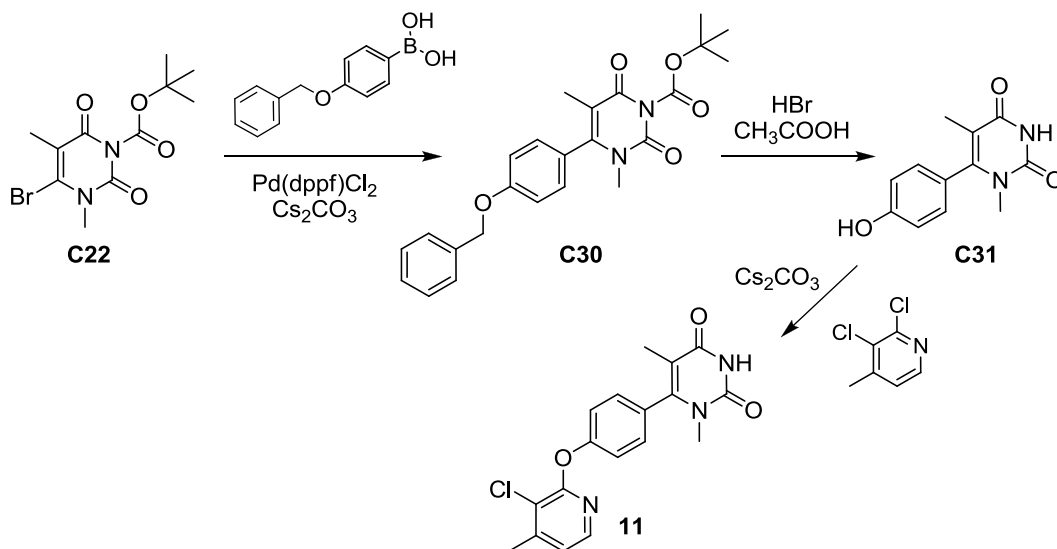
Даний експеримент здійснювали трьома серіями. Суміш C28 (600 мг, 1,15 ммоль) та метоксibenзолу (622 мг, 5,75 ммоль) в трифлуороцтовій кислоті (20 мл) перемішували при 120 °С протягом 48 годин, потім при 125 °С протягом додаткових 48 годин. Три серії об'єднували, концентрували при зниженому тиску, та чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Gradient: від 10 % до 70 % етилацетату в петролейному етері). Продукт отримували у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Вихід: 690 мг, 1,86 ммоль, 54 %. PX-МС m/z 371,8, 373,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90-7,92 (м, 1H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (шд, J=2,2 Гц, 1H), 7,08 (ш дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,33 (шс, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,62 (с, 3H).

Стадія 5. Виділення (+)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (9) та (-)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (10).

Сполуку C29 (690 мг, 1,86 ммоль) розділяли на її атропоенантимери застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (Колонку: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 мкм; Елюент: 7:3 діоксид карбону/метанол). Атропоенантимер, який елюювали першим, отриманий у вигляді твердої речовини, який показав позитивне (+) обертання, позначали як приклад 9. Вихід: 240 мг, 0,645 ммоль, 35 %. Атропоенантимер, який елюювали другим, також отриманий у вигляді твердої речовини, але з негативним (-) обертанням, позначали як приклад 10. Вихід: 250 мг, 0,672 ммоль, 36 %. 9: PX-МС m/z 372,1, 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (шс, 1H), 7,91-7,93 (м, 1H), 7,65-7,66 (м, 1H), 7,13-7,14 (м, 1H), 7,10-7,11 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,32-2,34 (м, 3H), 2,18-2,19 (м, 3H), 1,67 (с, 3H). 10: PX-МС m/z 372,1, 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (шс, 1H), 7,91-7,93 (м, 1H), 7,65-7,66 (м, 1H), 7,13-7,14 (м, 1H), 7,10-7,11 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,33 (дд, J=0,7, 0,7 Гц, 3H), 2,19 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,67 (с, 3H).

Приклад 11

6-{4-[(3-Хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (11)



Стадія 1. Синтез трет-бутил 4-[4-(бензилокси)феніл]-3,5-диметил-2,6-діоксо-3,6-дигідропіримідин-1(2H)-карбоксилату (C30).

Розчин C22 (23,3 г, 73,0 ммоль), [4-(бензилокси)феніл]боронової кислоти (25 г, 110 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (2,68 г, 3,66 ммоль), та цезію карбонату

(95,2 г, 292 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (360 мл) та воді (120 мл) продували азотом та нагрівали до 50 °С протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім розбавляли водою та етилацетатом. Суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували декілька разів етилацетатом.

Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Одержану в результаті тверду речовину об'єднували з твердою речовиною, зібраною з першої фільтрації, та екстрагували декілька разів гарячим етилацетатом; об'єднані етилацетатні екстракти концентрували при зниженому тиску. Залишок суспендували в 1:3 суміші етилацетату та гептану, перемішували протягом декількох хвилин, та фільтрували, одержуючи продукт у вигляді сірої твердої речовини, який використовували без додаткової очистки. Вихід: 21,8 г, 51,6 ммоль, 71 %. РХ-МС  $m/z$  323,1 [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), характеристичні піки: δ 7,46-7,51 (м, 2H), 7,42 (ш дд, J=7,5, 7,4 Гц, 2H), 7,32-7,38 (м, 3H), 7,18 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 5,16 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

Стадія 2. Синтез 6-(4-гідроксифеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C31).

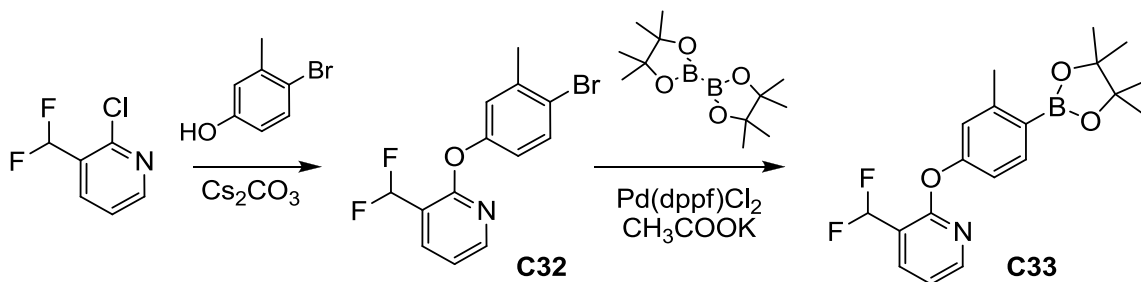
Сполуку C30 (21,8 г, 51,6 ммоль) змішували з 30 % розчином гідрогенброміду в оцтовій кислоті (100 мл, 520 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Оцтову кислоту видаляли при зниженому тиску, та одержану в результаті олію розчиняли в мінімальній кількості етанолу та розбавляли водою, одержуючи трохи каламутну суміш. Потім її випаровували насухо, одержану в результаті тверду речовину суспендували у воді та перемішували протягом декількох хвилин. Фільтрування давало продукт у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини, яку використовували без додаткової очистки. Вихід: 11,4 г, 49,1 ммоль, 95 %. РХ-МС  $m/z$  233,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (шс, 1H), 9,85 (шс, 1H), 7,14 (шд, J=8,6 Гц, 2H), 6,89 (шд, J=8,6 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,50 (с, 3H).

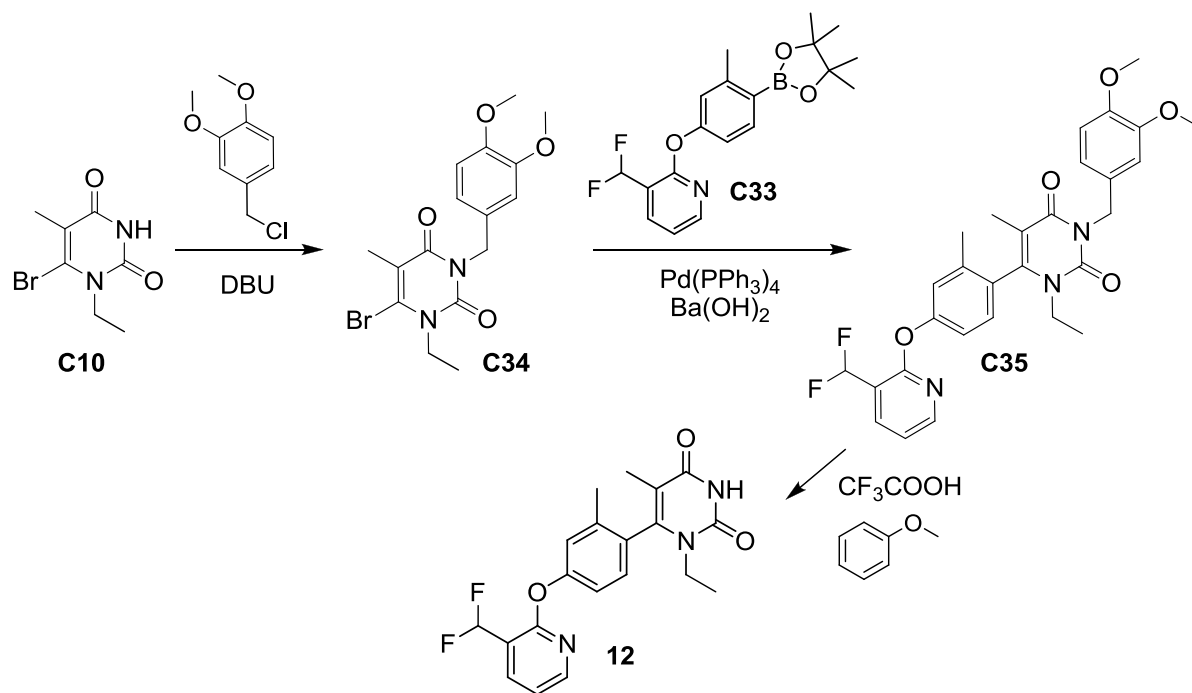
Стадія 3. Синтез 6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметил піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (11).

Цезію карбонату (32,6 г, 100 ммоль) додавали до суміші C31 (11,4 г, 49,1 ммоль) та 2,3-дихлор-4-метилпіридину (11,9 г, 73,4 ммоль) в 1-метилпіролідин-2-оні (100 мл), та реакційну суміш нагрівали при 140 °С протягом 24 годин. Додавали додатковий 2,3-дихлор-4-метилпіридин (4,0 г, 25 ммоль), та нагрівання продовжували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до приблизно 50 °С та виливали у воду з кригою (500 мл); одержану в результаті суспензію перемішували протягом 5 хвилин та потім фільтрували. Зібрану тверду речовину розчиняли в гарячому етанолі (600 мл), обробляли вугіллям та сульфатом магнію, та перемішували при нагріванні протягом 10 хвилин. Гарячу суміш фільтрували через діатоміт, та гарячий фільтрат розбавляли гептаном (400 мл) при перемішуванні, потім охолоджували до 0 °С. Після перемішування протягом 45 хвилин при 0 °С, суміш фільтрували, одержуючи сирий продукт у вигляді майже білої твердої речовини (11,75 г). Фільтрат концентрували при зниженому тиску, суспендували в діетиловому етері, та фільтрували, одержуючи тверду речовину, яку екстрагували декілька разів гарячим етилацетатом; об'єднані етилацетатні екстракти концентрували в вакуумі, одержуючи додатковий сирий продукт (2 г). Два зразка сирого продукту об'єднували та перекристалізовували з суміші етилацетат/гептан, одержуючи кінцевий продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 11,1 г, 31,0 ммоль, 63 %. РХ-МС  $m/z$  358,2, 360,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,42 (шс, 1H), 8,00 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,42 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (шд, J=8,7 Гц, 2H), 7,21 (шд, J=5,0 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

Приклад 12

6-(4-{[3-(Дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (12)





Стадія 1. Синтез 2-(4-бром-3-метилфенокси)-3-(дифлуорметил)піридин (C32).

До суміші 2-хлор-3-(дифлуорметил)піридину (15 г, 92 ммоль) та цезію карбонату (90 г, 280 ммоль) в диметилсульфоксиді (300 мл) додавали 4-бром-3-метилфенол (19,8 г, 106 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 18 годин, потім розбавляли водою (1 л) та екстрагували етилацетатом (5 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Елюент: 40:1 петролейний етер/етилацетат) давала продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 27 г, 86 ммоль, 93 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (шд, J=4 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,10 (шд, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (т, J<sub>HF</sub>=54,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H).

Стадія 2. Синтез 3-(дифлуорметил)-2-[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)фенокси]піридину (C33).

До суміші C32 (27 г, 86 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксaborolanу (32,8 г, 129 ммоль) та калію ацетату (25,8 г, 263 ммоль) в 1,4-діоксані (500 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (6,3 г, 8,6 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 18 годин, потім фільтрували. Після концентрування фільтрату при зниженому тиску, залишок чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Елюент: петролейний етер), одержуючи продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 16 г, 44 ммоль, 51 %. РХ-МС m/z 362,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18-8,22 (м, 1H), 8,07 (шд, J=7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 7,07 (т, J<sub>HF</sub>=55,0 Гц, 1H), 6,93 (шд, J=2 Гц, 1H), 6,90 (ш дд, J=8, 2 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

Стадія 3. Синтез 6-бром-3-(3,4-диметоксибензил)-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C34).

Сполуку C10 перетворювали в продукт відповідно до способу, який використовували для синтезу C26 в прикладах 9 та 10. Продукт отримували у вигляді світло-жовтої олії. Вихід: 720 мг, 1,88 ммоль, 84 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,07-7,14 (м, 2H), 6,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,23 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадія 4. Синтез 6-(4-[[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси]-2-метилфеніл)-3-(3,4-диметоксибензил)-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C35).

До суміші C34 (57,5 мг, 0,150 ммоль), C33 (108 мг, 0,299 ммоль), та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (17 мг, 15 мкмоль) в суміші 1,4-діоксана (3 мл) та води (20 у крапель) додавали барію гідроксид (77 мг, 0,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 20 годин, потім розбавляли насиченим водним розчином амонію хлориду (20 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Препаративна високоефективна рідинна хроматографія давала продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 30 мг, 56 мкмоль, 37 %. РХ-МС m/z 538,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (шд, J=4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10-7,25 (м, 6H),

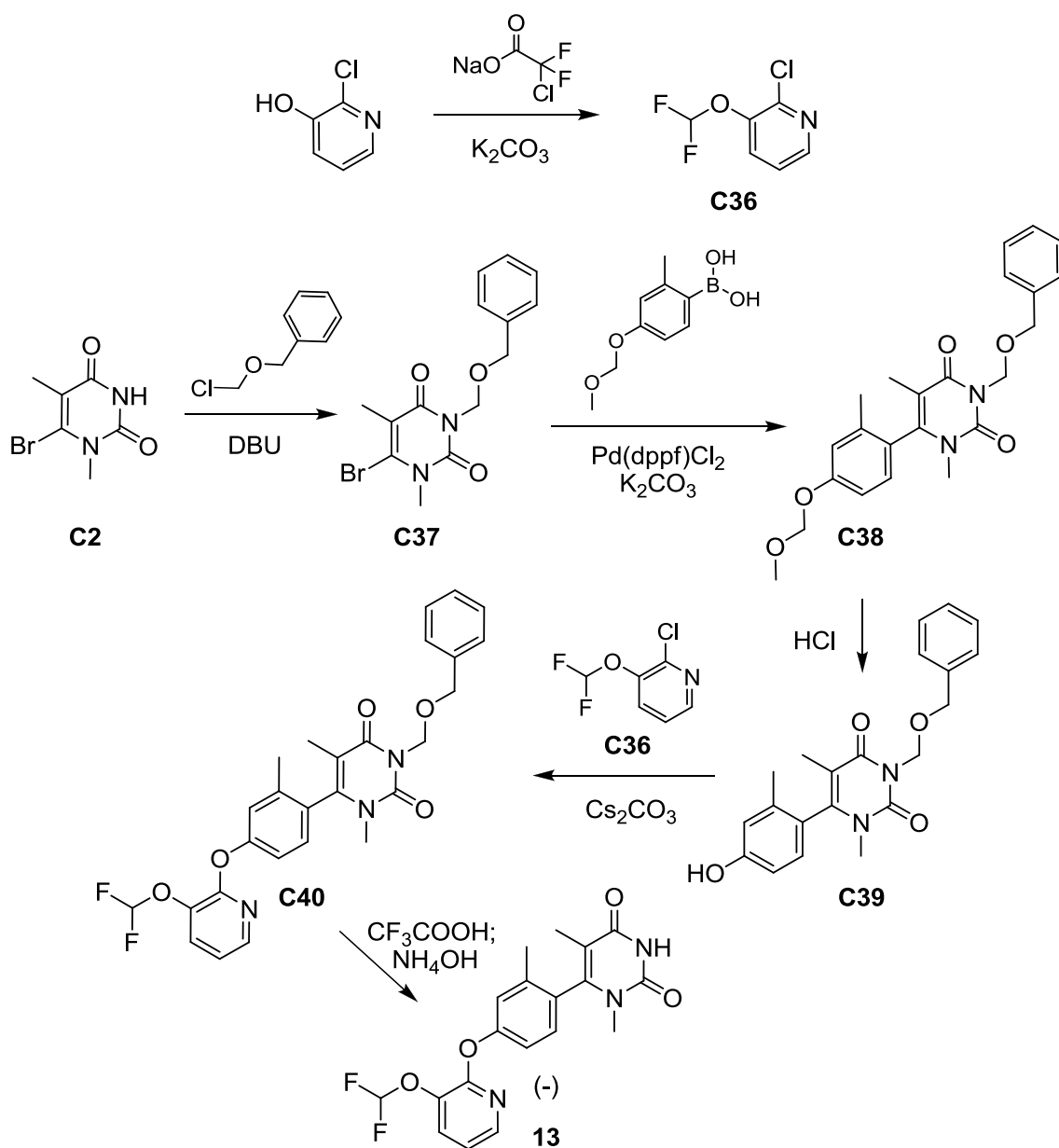
7,02 (т,  $J_{\text{HF}}=55,1$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,81-3,9 (м, 1H), 3,27-3,38 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,07 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Стадія 5. Синтез 6-(4-[[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси]-2-метилфеніл)-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (12).

Зі сполуки C35 знімали захист, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу C29 в прикладах 9 та 10. В даному випадку, очистку здійснювали застосовуючи вискоєфективну рідинну хроматографію з оберненою фазою (Колонку: Waters Sunfire C18, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,05 % трифлуороцтова кислота у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,05 % трифлуороцтова кислота в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: від 30 % до 50 % В). РХ-МС  $m/z$  388,1  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,34 (шд,  $J=4,5$  Гц, 1H), 8,13 (шд,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J=7,4$ , 5,0 Гц, 1H), 7,28 (т,  $J_{\text{HF}}=54,4$  Гц, 1H), 7,24 (шд,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,18 (ш дд,  $J=8,2$ , 2,3 Гц, 1H), 3,63-3,71 (м, 1H), 3,08-3,15 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 0,95 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Приклад 13

(-)-6-(4-[[3-(Дифлуорметокси)піридин-2-іл]окси]-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (13)



Стадія 1. Синтез 2-хлор-3-(дифлуорметокси)піридину (C36).

Дану реакцію здійснювали 3 рази. Суміш калію карбонату (282 г, 2,04 моль) та N, N-диметилформаміду (750 мл) нагрівали до 100 °С та повільно обробляли, по краплям протягом 1

години, розчином 2-хлорпіридин-3-олу (66,7 г, 515 ммоль) та натрію хлор(дифлуор)ацетату (200 г, 1,31 моль) в N, N-диметилформаміді (750 мл). Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 1 години, потім охолоджували до 25 °C та розподіляли між водою (10 л) та трет-бутилметиловим етером (5 л). Водний шар екстрагували етилацетатом (4 × 2,5 л), та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (6 × 2,5 л), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Об'єднані сири продукти з трьох реакцій чистили дистиляцією при зниженому тиску (30-40 °C, 1-5 мм рт.ст.), одержуючи продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 192 г, 1,07 mol, 69 %. PX-МС m/z 180,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26-8,30 (м, 1H), 7,60 (шд, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (ш дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 6,60 (т, J<sub>HF</sub>=72,5 Гц, 1H).

Стадія 2. Синтез 3-[(бензилокси)метил]-6-бром-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C37).

1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен (6,00 мл, 40,2 ммоль) додавали до суспензії C2 (8,00 г, 36,5 ммоль) та бензилхлорметилового етера (95 %, 5,86 мл, 40,2 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл). Через 90 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували в вакуумі, розбавляли водою, та екстрагували декілька разів етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали послідовно водою та насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Хроматографія на силікагелі (Градiєнт: від 10 % до 25 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 10,1 г, 29,8 ммоль, 82 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,39 (м, 5H), 5,52 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез 3-[(бензилокси)метил]-6-[4-(метоксиметокси)-2-метилфеніл]-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C38).

До суміші C37 (10,5 г, 31,0 ммоль), [4-(метоксиметокси)-2-метилфеніл]боронової кислоти (7,58 г, 38,7 ммоль) та калію карбонату (13 г, 94 ммоль) в 1,4-діоксані (170 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс дихлорметану (1,3 г, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 18 годин та фільтрували; фільтрат концентрували в вакуумі. Очистка, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 30 % етилацетату в петролейному етері), давала продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 10,5 г, 25,6 ммоль, 83 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,46 (м, 5H), 6,93-7,02 (м, 3H), 5,60 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,4 Гц, Δν<sub>AB</sub>=9,7 Гц, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,12 (шс, 3H), 1,63 (с, 3H).

Стадія 4. Синтез 3-[(бензилокси)метил]-6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C39).

До розчину C38 (9,0 г, 22 ммоль) в тетрагідрофурані (70 мл) додавали водну гідрохлоридну кислоту (8 M, 70 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після екстракції етилацетатом (5 × 100 мл), об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі; хроматографія на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 50 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 6,3 г, 17 ммоль, 77 %. PX-МС m/z 389,0 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (шд, J=7 Гц, 2H), 7,25-7,37 (м, 3H), 6,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,78-6,84 (м, 2H), 5,61 (Квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,4 Гц, Δν<sub>AB</sub>=9,2 Гц, 2H), 5,47 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,64 (с, 3H).

Стадія 5. Синтез 3-[(бензилокси)метил]-6-(4-{[3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C40).

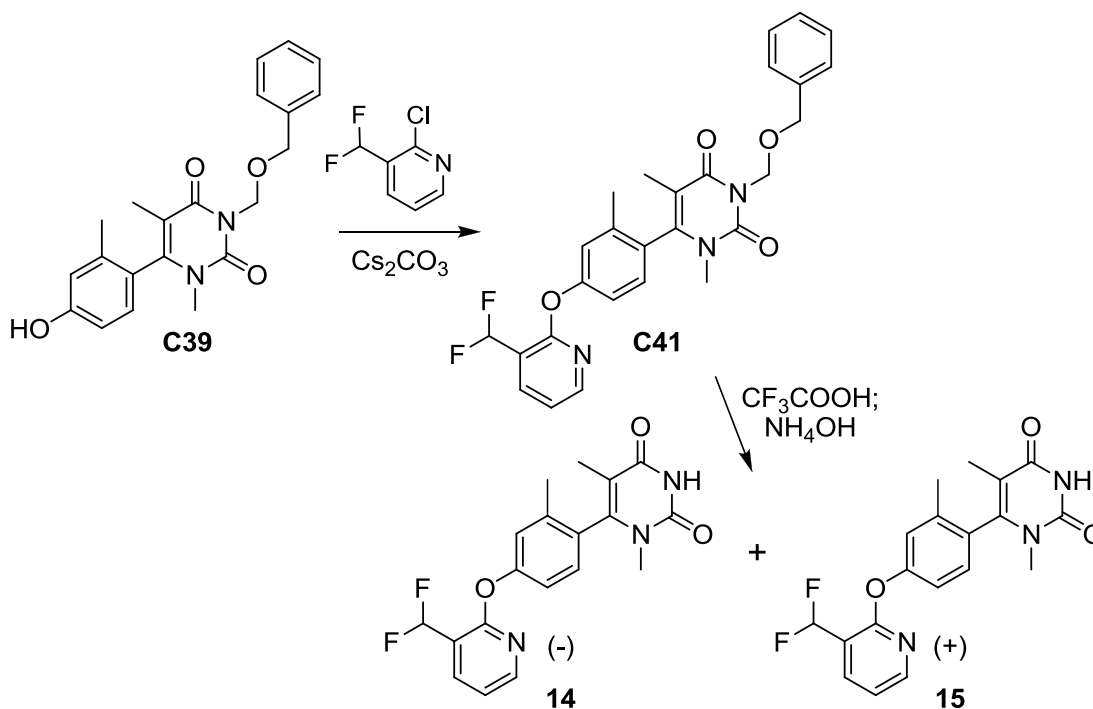
Суспензію C39 (10 г, 27 ммоль), C36 (5,88 г, 32,7 ммоль), та цезію карбонату (99 %, 13,5 г, 41,0 ммоль) в диметилсульфоксиді (200 мл) нагрівали до 80 °C протягом 18 годин. Додавали сполуку C36 (2,9 г, 16 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 3 годин, потім при 80 °C протягом 66 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою (5 × 300 мл), промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (200 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистка, із застосуванням хроматографії на силікагелі (Градiєнт: від 25 % до 50 % етилацетату в гептані), давала продукт у вигляді в'язкої, світло-жовтої олії. Вихід: 10,8 г, 21,2 ммоль, 78 %. PX-МС m/z 510,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (дд, J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 2H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,9, 4,9 Гц, 1H), 7,08 (шд, J=8 Гц, 1H), 6,70 (т, J<sub>HF</sub>=73,5 Гц, 1H), 5,61 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,5 Гц, Δν<sub>AB</sub>=9,2 Гц, 2H), 4,79 (шс, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,16 (шс, 3H), 1,66 (с, 3H).

Стадія 6. Синтез (-)-6-(4-{[3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}-2-метил феніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (13).

Суміш С40 (10,8 г, 21,2 ммоль) та трифлуороцтової кислоти (110 мл) нагрівали при 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, обробляли дихлорметаном та концентрували знову, потім обробляли тетрагідрофураном, концентрували при зниженому тиску, та сушили під високим вакуумом. Залишок розбавляли тетрагідрофураном (50 мл), охолоджували на крижаній бані, та обробляли концентрованим гідроксидом амонію (50 мл). Колбу видаляли з крижаної бані та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин; після видалення розчинників в вакуумі, очистка із застосуванням хроматографії на силікагелі (Гradient: від 25 % до 100 % етилацетату в гептані) давала рацемічну суміш 13 та її атропоенантіомера. Її об'єднували з речовиною, отриманою з аналогічної реакції, яку здійснювали з С40 (15,3 г, 30,0 ммоль), та розділяли, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (Колонку: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 мкм; Елюент: 3:2 діоксид карбону / метанол). Атропоенантіомер, який елюювали першим, який демонстрував негативне (-) обертання, позначали як атропоенантіомер 13. Вихід: 4,8 г, 12 ммоль, 23 %. Дану речовину розчиняли в гарячому етилацетаті (200 мл) та повільно обробляли гептаном (100 мл), при цьому витримуючи суміш при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Після повільного охолодження до кімнатної температури, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім охолоджували до 0 °С та перемішували протягом 30 хвилин. Фільтрування давало продукт у вигляді порошку білої твердої речовини. Вихід: 4,17 г, 10,7 ммоль, 89 % після перекристалізації. РХ-МС m/z 390,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (шс, 1H), 8,06 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (шд, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (т, J<sub>HF</sub>=73,4 Гц, 1H), 7,12-7,31 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,48 (с, 3H).

Приклади 14 та 15

(-)-6-(4-([3-(Дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (14) та (+)-6-(4-([3-(Дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (15)



Стадія 1. Синтез 3-[(бензілокси)метил]-6-(4-([3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C41).

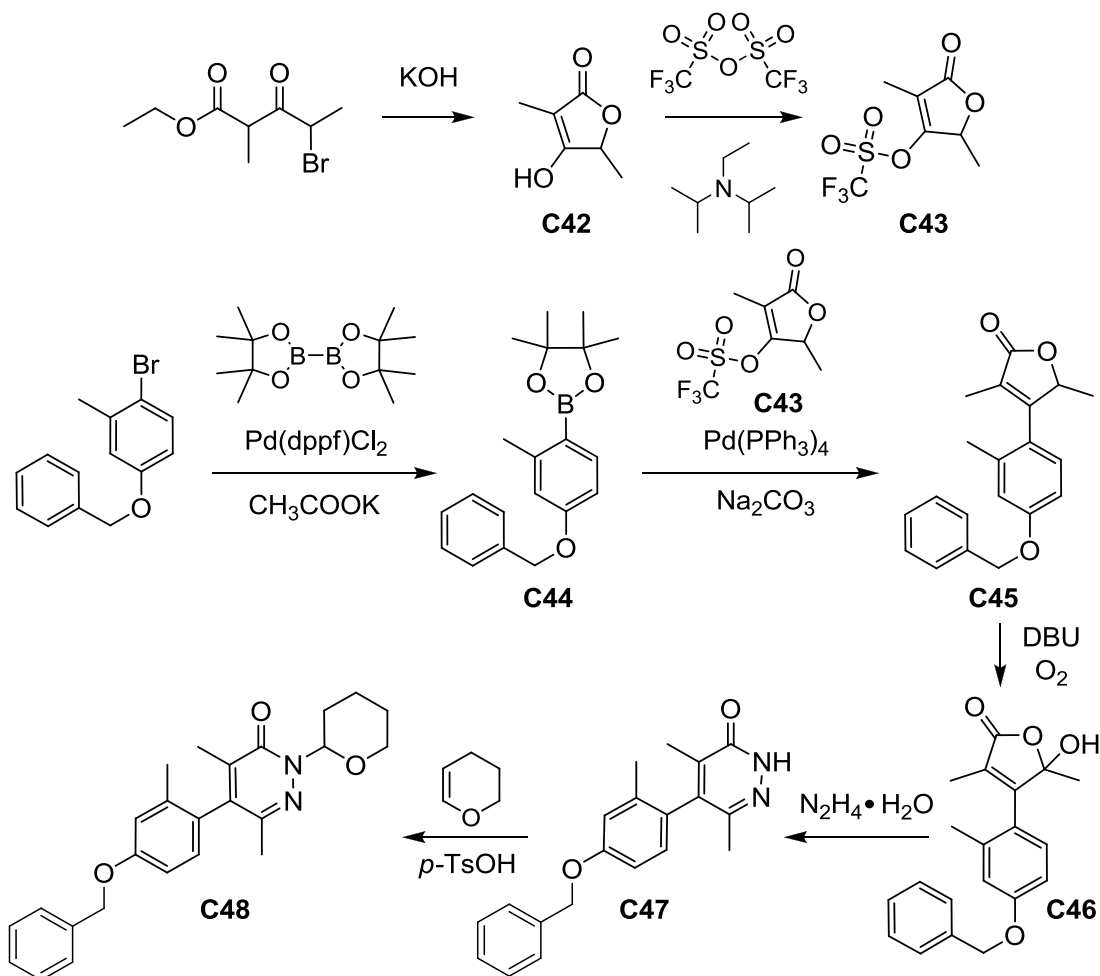
Сполуку С39 піддають взаємодії з 2-хлор-3-(дифлуорметил)піридином, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу С40 в прикладі 13. Продукт отримували у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 17,3 г, 35,1 ммоль, 86 %. РХ-МС m/z 494,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27-8,31 (м, 1H), 8,02-8,07 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 2H), 7,32-7,37 (м, 2H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,08-7,21 (м, 4H), 7,03 (т, J<sub>HF</sub>=55,1 Гц, 1H), 5,62 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,5 Гц, Δν<sub>AB</sub>=9,5 Гц, 2H), 4,80 (шс, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,17 (шс, 3H), 1,68 (с, 3H).

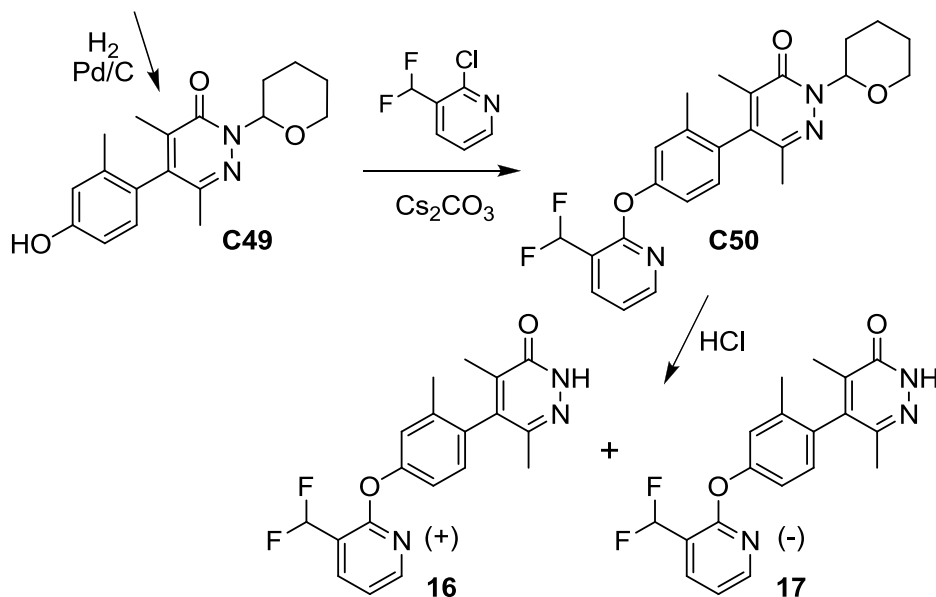
Стадія 2. Синтез (-)-6-(4-([3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (14) та (+)-6-(4-([3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (15).

Сполуку C41 перетворювали в рацемічну суміш продуктів, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу 13 в прикладі 13. Даний рацемат отримували у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 12,1 г, 32,4 ммоль, 92 %. Його розділяли на його компонентні атропоенантимери, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (Колонку: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 мкм; Елюент: 55:45 діоксид карбону / метанол). Атропоенантимер, який елюювали першим, демонстрував негативне (-) обертання, та позначали як приклад 14 (5,15 г). Дану речовину розчиняли в гарячому етилацетаті, концентрували до об'єму 50 мл, та давали кристалізуватися при кімнатній температурі; 14 виділяти у вигляді білої твердої речовини, 3,35 г. Фільтрат концентрували та аналогічно перекристалізовували, одержуючи білу тверду речовину (450 мг). Об'єднаний вихід 14: 3,8 г, 10 ммоль, 28 %. Атропоенантимер, який елюювали другим, отриманий у вигляді майже білої твердої речовини, який демонстрував позитивне (+) обертання, позначали як приклад 15. Вихід: 4,9 г, 13,1 ммоль, 37 %. 14: PX-MC m/z 374,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (шс, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 8,02-8,07 (м, 1H), 7,12-7,21 (м, 4H), 7,03 (т, J<sub>HF</sub>=55,0 Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,21 (шс, 3H), 1,68 (с, 3H). 15: PX-MC m/z 374,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (шс, 1H), 8,29 (шд, J=4,7 Гц, 1H), 8,04 (шд, J=7,5 Гц, 1H), 7,13-7,21 (м, 4H), 7,03 (т, J<sub>HF</sub>=55,1 Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,68 (с, 3H).

Приклади 16 та 17

(+)-5-(4-([3-(Дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он (16) та (-)-5-(4-([3-(Дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он (17)





Стадія 1. Синтез 4-гідрокси-3,5-диметилфуран-2(5H)-ону (C42).

Метилювання етил 3-оксопентаноату відповідно до способу D. Kalaitzakis et al., Tetrahedron:

5 Asymmetry 2007, 18, 2418-2426, давало етил 2-метил-3-оксопентаноат; наступна обробка 1 еквівалентом бром у хлороформі давала етил 4-бром-2-метил-3-оксопентаноат. Дану сиру речовину (139 г, 586 ммоль) повільно додавали до 0 °C розчину калію гідроксиду (98,7 г, 1,76 моль) у воді (700 мл). Внутрішня температура реакції зросла до 30 °C під час додавання. Реакційну суміш потім піддавали інтенсивному перемішуванню протягом 4 годин на крижаній бані, в цей час її підкислювали повільним додаванням концентрованої гідрохлоридної кислоти. Після екстракції етилацетатом, водний шар насичували твердим хлоридом натрію та екстрагували додатково тричі етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску, одержуючи суміш олії та твердої речовини (81,3 г). Даний матеріал суспендували в хлороформі (200 мл); тверді речовини видаляли фільтруванням та промивали хлороформом (2 × 50 мл). Об'єднані фільтрати концентрували в вакуумі та обробляли 3:1 сумішшю гептану та діетилового етеру (300 мл). Суміш інтенсивно перемішували доки деяка частина олії не ставала твердою. Потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи олійну тверду речовину (60,2 г). Після додавання 3:1 суміші гептану та діетилового етеру (300 мл) та інтенсивного перемішування протягом 10 хвилин, фільтрування давало продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 28,0 г, 219 ммоль, 37 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,84 (ш кв, J=6,8 Гц, 1H), 1,74 (шс, 3H), 1,50 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадія 2. Синтез 2,4-диметил-5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-ілу трифлуорметансульфонату (C43).

Трифлуорметансульфоновий ангідрид (23,7 мл, 140 ммоль) додавали порціями до розчину С42 (15,0 г, 117 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (99 %, 24,8 мл, 140 ммоль) в дихлорметані (500 мл) при -20 °С, зі швидкістю достатньою, щоб утримувати внутрішню температуру реакції нижче -10 °С. Реакційній суміші давали поступово нагрітися від -20 °С до 0 °С протягом 5 годин. Потім пропускали через шар силікагелю, сушили над сульфатом магнію, та концентрували в вакуумі. Залишок суспендували в діетиловому етері та фільтрували; фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очистка із застосуванням хроматографії на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 17 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді світло-жовтої олії. Вихід: 21,06 г, 80,94 ммоль, 69 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,09-5,16 (м, 1H), 1,94-1,96 (м, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H).

35 Стадія 3. Синтез 2-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксборолану (C44).

Бензил 4-бром-3-метилфеніловий етер перетворювали в продукт, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу С33 в прикладі 12. Продукт виділяли у вигляді жовтого гелю. Вихід: 15 г, 46 ммоль, 67 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,30-7,46 (м, 5H), 6,76-6,82 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Стадія 4. Синтез 4-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-3,5-диметилфуран-2(5H)-ону (C45).

Сполуку С43 (5,0 г, 19 ммоль), С44 (7,48 г, 23,1 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладій(0) (2,22 г, 1,92 ммоль), та натрію карбонат (4,07 г, 38,4 ммоль) об'єднували в 1,4-діоксані (100 мл) та воді (5 мл), та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням

хроматографії на силікагелі (Елюенти: 10:1, потім 5:1 петролейний етер/етилацетат) давала продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 5,8 г, 19 ммоль, 100 %. ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33-7,49 (м, 5H), 6,98 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,94 (шд,  $J=2,5$  Гц, 1H), 6,88 (ш дд,  $J=8,3, 2,5$  Гц, 1H), 5,20 (кв кв,  $J=6,7, 1,8$  Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,78 (д,  $J=1,8$  Гц, 3H), 1,31 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Стадія 5. Синтез 4-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-5-гідрокси-3,5-диметилфуран-2(5H)-ону (С46).

Розчин С45 (5,4 г, 18 ммоль) та 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ену (13,3 г, 87,4 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) охолоджували до  $-60^\circ\text{C}$ . Кисень барботували через реакційну суміш протягом 20 хвилин при  $-60^\circ\text{C}$ ; розчин потім перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Елюент: 5:1 петролейний етер/етилацетат), одержуючи продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 3,5 г, 11 ммоль, 61 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), характеристичні піки:  $\delta$  7,33-7,49 (м, 5H), 6,92-6,96 (м, 1H), 6,88 (дд,  $J=8,5, 2,5$  Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,73 (с, 3H).

Стадія 6. Синтез 5-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону (С47).

Суміш С46 (3,5 г, 11 ммоль) та гідразину гідрату (85 % у воді, 1,9 г, 32 ммоль) в н-бутанолі (60 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після видалення летких речовин при зниженому тиску, залишок перемішували з етилацетатом (20 мл) протягом 30 хвилин, після чого фільтрування давало продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 2,0 г, 6,2 ммоль, 56 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,93 (шс, 1H), 7,33-7,51 (м, 5H), 6,96 (с, 1H), 6,88-6,94 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

Стадія 7. Синтез 5-[4-(бензилокси)-2-метилфеніл]-4,6-диметил-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)піридазин-3(2H)-ону (С48).

Суміш С47 (17,8 г, 55,6 ммоль), 3,4-дигідро-2H-пірану (233 г, 2,77 моль) та п-толуолсульфонової кислоти моногідрату (2,1 г, 11 ммоль) в тетрагідрофурані (800 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Додавали триетиламін (10 мл, 72 ммоль), та суміш концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Градієнт: від 0 % до 25 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді твердої речовини, мається на увазі, що є сумішшю її діастереомерних атропоізомерів  $^1\text{H}$  ЯМР спектр. Вихід: 20 г, 49 ммоль, 88 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), характеристичні піки:  $\delta$  7,32-7,50 (м, 5H), 6,82-6,96 (м, 3H), 6,15 (шд,  $J=10,3$  Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,14-4,23 (м, 1H), 3,76-3,85 (м, 1H), 2,28-2,41 (м, 1H), 2,01 та 2,04 (2 с, загальний 3H), 1,97 та 1,98 (2 с, загальний 3H), 1,89 та 1,89 (2 с, загальний 3H).

Стадія 8. Синтез 5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-4,6-диметил-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)піридазин-3(2H)-ону (С49).

Паладій (10 % на вугіллі, 1,16 г, 1,09 ммоль) додавали до розчину С48 (1,47 г, 3,63 ммоль) в метанолі (30 мл) та етилацетаті (10 мл), та суміш гідрогенізували (50 фунт/кв. дюйм) в апараті Парра протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через діатоміт, та шар на фільтрі *rinsed* етилацетатом; об'єднані фільтрати концентрували в вакуумі та розтирали з гептаном, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, вважається, що є сумішшю його діастереомерних атропоізомерів  $^1\text{H}$  ЯМР спектр. Вихід: 1,01 г, 3,21 ммоль, 88 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), характеристичні піки:  $\delta$  6,74-6,85 (м, 3H), 6,12-6,17 (м, 1H), 4,15-4,23 (м, 1H), 3,76-3,84 (м, 1H), 2,28-2,41 (м, 1H), 1,99 та 2,01 (2 с, загальний 3H), 1,97 та 1,98 (2 с, загальний 3H), 1,89 та 1,89 (2 с, загальний 3H).

Стадія 9. Синтез 5-(4-([3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-4,6-диметил-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)піридазин-3(2H)-ону (С50).

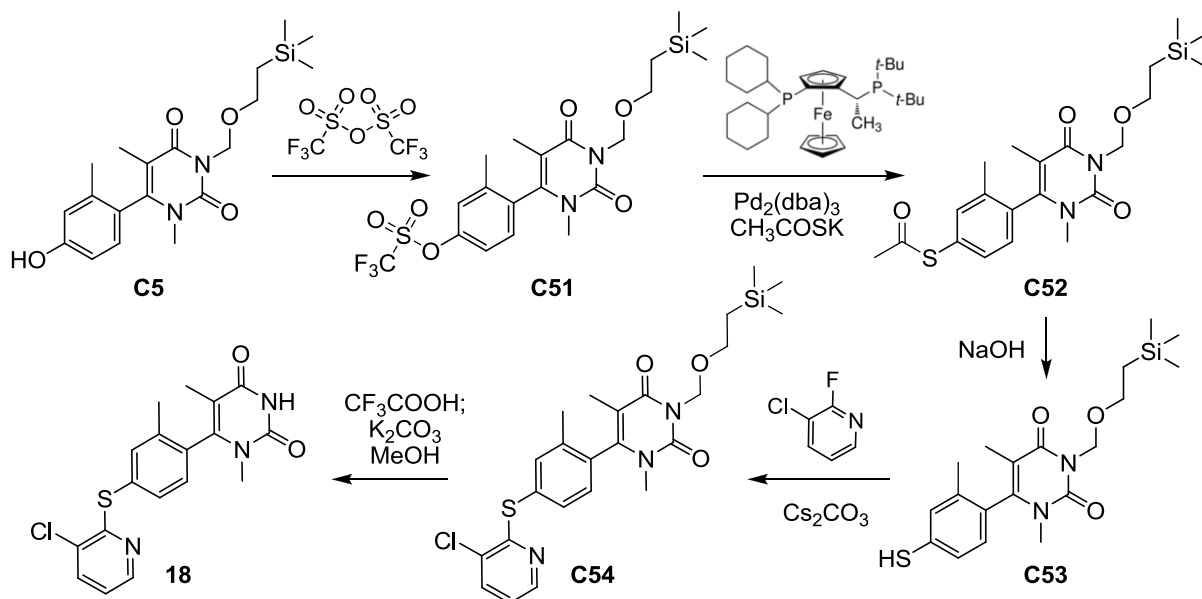
Сполука С49 піддають взаємодії з 2-хлор-3-(дифлуорметил)піридином, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу С8 в прикладах 3 та 4. Продукт отримували у вигляді білої твердої речовини, вважається, що є сумішшю його діастереомерних атропоізомерів  $^1\text{H}$  ЯМР спектр. Вихід: 17,5 г, 39,6 ммоль, 82 %.  $\text{PX-MS } m/z$  358,2  $[(M - \text{тетрагідропіран})+1]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,31-8,35 (м, 1H), 8,11-8,15 (м, 1H), 7,29 (т,  $J_{\text{HF}}=54,5$  Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,20-7,22 (м, 1H), 7,11-7,19 (м, 2H), 5,92-5,98 (м, 1H), 3,94-4,01 (м, 1H), 3,57-3,65 (м, 1H), 2,13-2,26 (м, 1H), 2,02 та 2,03 (2 шс, загальний 3H), 1,93-2,0 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,61-1,74 (м, 2H), 1,48-1,58 (м, 2H).

Стадія 10. Синтез (+)-5-(4-([3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону (16) та (-)-5-(4-([3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси)-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону (17).

Гідроохлорид в 1,4-діоксані (4 М, 198 мл, 792 ммоль) додавали до розчину С50 (17,5 г, 39,6 ммоль) в дихлорметані (200 мл) та 1,4-діоксані (200 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім розчинники видаляли в вакуумі, залишок суспендували в діетиловому етері (200 мл) та повільно обробляли напів-насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Суспензію інтенсивно перемішували протягом 15 хвилин, потім фільтрували; зібрану тверду речовину промивали двічі водою та двічі діетиловим етером. Тверду речовину потім суспендували в етанолі (200 мл), концентрували насухо, знову суспендували в етанолі (200 мл) та концентрували більше одного разу. Залишок обробляли аналогічним чином діетиловим етером та гептаном, одержуючи рацемічний продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 12,0 г, 33,6 ммоль, 85 %. PX-МС  $m/z$  358,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,82 (шс, 1H), 8,32-8,36 (м, 1H), 8,10-8,15 (м, 1H), 7,29 (т,  $J_{HF}=54,2$  Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,74 (с, 3H). Розділення рацемату його компонентні атропоенантіомери здійснювали, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (Колонку: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 мкм; Елюент: 85:15 діоксид карбону / метанол). Атропоенантіомер, який елюювали першим, отриманий у вигляді білої твердої речовини, який показав позитивне (+) обертання, позначали як приклад 16. Вихід: 5,22 г, 14,6 ммоль, 37 %. Атропоенантіомер, який елюювали другим, також отриманий у вигляді білої твердої речовини але з негативним (-) обертанням, позначали як приклад 17. Вихід: 5,31 г, 14,8 ммоль, 37 %. 16: PX-МС  $m/z$  358,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,23-8,27 (м, 1H), 8,08-8,12 (м, 1H), 7,26 (дд,  $J=7,5, 4,9$  Гц, 1H), 7,18-7,20 (м, 1H), 7,12-7,14 (м, 2H), 7,12 (т,  $J_{HF}=55$  Гц, 1H), 2,09 (шд,  $J=0,4$  Гц, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,90 (с, 3H). 17: PX-МС  $m/z$  358,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,23-8,27 (м, 1H), 8,08-8,12 (м, 1H), 7,26 (дд,  $J=7,6, 5,0$  Гц, 1H), 7,18-7,20 (м, 1H), 7,12-7,14 (м, 2H), 7,12 (т,  $J_{HF}=55$  Гц, 1H), 2,09 (шд,  $J=0,5$  Гц, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

#### Приклад 18

6-{4-[(3-Хлорпіридин-2-іл)сульфаніл]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон (18)



Стадія 1. Синтез 4-(3,5-диметил-2,6-діоксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси] метил]-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)-3-метилфеніл трифлуорметансульфонату (C51).

Трифлуорметансульфоновий ангідрид (1,3 г, 4,6 ммоль) повільно додавали до 0 °C розчину C5 (600 мг, 1,6 ммоль) в піридині (15 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: від 5 % до 17 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 790 мг, 1,55 ммоль, 97 %.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,27-7,33 (м, 2H), 7,21-7,25 (м, 1H), 5,50 (квартет AB,  $J_{AB}=9,2$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=4,1$  Гц, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,26 (шс, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,00-1,06 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

Стадія 2. Синтез S-[4-(3,5-диметил-2,6-діоксо-1-[[2-(триметилсиліл) етокси]метил]-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)-3-метилфеніл] етантіоату (C52).

Три(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (27 мг, 29 мкмоль) та (R)-(-)-1-[(S<sub>P</sub>)-2-(дициклогексилфосфіно)фероценіл]етилди-трет-бутилфосфін (Josiphos ліганд, 33 мг, 60 мкмоль) додавали до розчину C51 (305 мг, 0,600 ммоль) в дегазованому толуолі (7 мл), та суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Додавали калію тіоацетат (274 мг, 2,40 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 24 годин. Потім фільтрували через шар діатоміту, та шар промивали етилацетатом; об'єднані фільтрати концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 30 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді коричневої смоли. Вихід: 172 мг, 0,396 ммоль, 66 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,44 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,48-5,53 (м, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,00-1,06 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

Стадія 3. Синтез 1,5-диметил-6-(2-метил-4-сульфанілфеніл)-3-[[2-(три метил силіл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C53).

Розчин C52 (300 мг, 0,69 ммоль) та калію гідроксиду (168 мг, 2,99 ммоль) в суміші метанолу (10 мл) та води (3 у крапель) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після нейтралізації 1 M водною гідрохлоридною кислотою, суміш концентрували в вакуумі. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (Елюент: 3:1 петролейний етер/етилацетат) давала продукт у вигляді жовтого сиропу. Вихід: 170 мг, 0,433 ммоль, 63 % вихід.

Стадія 4. Синтез 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)сульфаніл]-2-метилфеніл}-1,5-диметил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (C54).

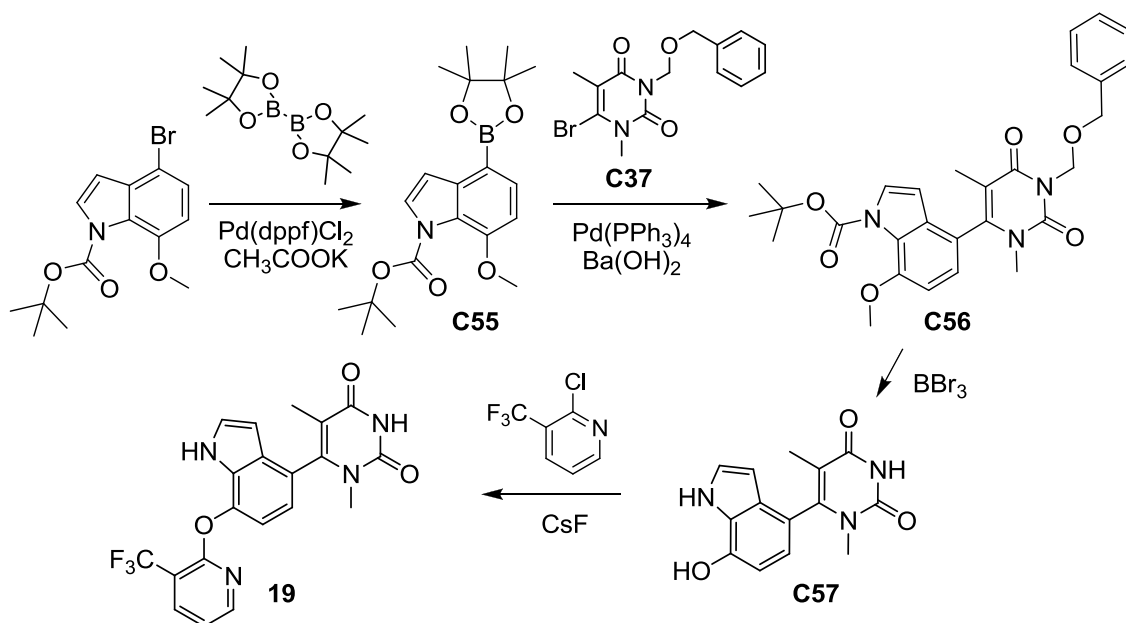
Сполуку C53 піддають взаємодії з 3-хлор-2-флуорпіридином, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу C8 в прикладах 3 та 4. Продукт отримували у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 20 мг, 40 мкмоль, 40 %.

Стадія 5. Синтез 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)сульфаніл]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діону (18).

Розчин C54 (20 мг, 40 мкмоль) в трифлуороцтовій кислоті (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишок розчиняли в метанолі (5 мл). Додавали калію карбонат (69 мг, 0,50 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та фільтрували; фільтрат концентрували в вакуумі та чистили застосовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на силікагелі (Елюент: 1:2 петролейний етер/етилацетат), одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 7,5 мг, 20 мкмоль, 50 %. РХ-МС m/z 374,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,19 (шс, 1H), 7,64 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,55-7,57 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,21 (шс, 3H), 1,68 (с, 3H).

Приклад 19

1,5-Диметил-6-(7-[[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси]-1H-індол-4-іл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (19)



Стадія 1. Синтез трет-бутил 7-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса боролан-2-іл)-1Н-індол-1-карбоксилату (C55).

До розчину трет-бутил 4-бром-7-метокси-1Н-індол-1-карбоксилату (який можуть отримувати через трет-бутоксикарбонільний захист 4-бром-7-метокси-1Н-індолу) (1,0 г, 3,1 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додавали 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксоборолан (1,46 г, 5,75 ммоль), калію ацетат (902 мг, 9,19 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс дихлорметану (498 мг, 0,610 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 120 °С, потім охолоджували та фільтрували; фільтрат концентрували при зниженому тиску та чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: від 0 % до 6 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 520 мг, 1,4 ммоль, 45 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,62 (с, 9H), 1,37 (с, 12H).

Стадія 2. Синтез трет-бутил 4-{1-[(бензилокси)метил]-3,5-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл}-7-метокси-1Н-індол-1-карбоксилату (C56).

До розчину C55 (600 мг, 1,6 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додавали C37 (600 мг, 1,8 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладій(0) (186 мг, 0,161 ммоль) та барію гідроксид (830 мг, 4,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 60 °С, потім охолоджували та фільтрували; фільтрат концентрували в вакуумі та піддавали хроматографії на силікагелі (Gradient: від 0 % до 35 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт у вигляді жовтої смоли. Вихід: 310 мг, 0,61 ммоль, 38 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,45 (шд, J=7 Гц, 2H), 7,27-7,39 (м, 3H, припускається; частково закривається піком розчинника), 6,94 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=8,2 Гц, Δν<sub>AB</sub>=35,2 Гц, 2H), 6,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,63 (Квартет АВ, J<sub>AB</sub>=9,4 Гц, Δν<sub>AB</sub>=6,7 Гц, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 1,66 (с, 9H), 1,64 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез 6-(7-гідрокси-1Н-індол-4-іл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1Н, 3Н)-діону (C57).

Бору трибромід (1,5 г, 6,0 ммоль) додавали по краплям до -78 °С розчину C56 (310 мг, 0,61 ммоль) в дихлорметані (10 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після додавання метанолу (10 мл) та натрію бікарбонату (1 г), суміш фільтрували та фільтрат концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Gradient: від 0 % до 4 % метанол в дихлорметані) давала продукт у вигляді жовтої смоли. Вихід: 40 мг, 0,15 ммоль, 24 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,70 (Квартет АВ, J<sub>AB</sub>=7,7 Гц, Δν<sub>AB</sub>=41,9 Гц, 2H), 6,18 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

Стадія 4. Синтез 1,5-диметил-6-(7-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]оксі}-1Н-індол-4-іл)піримідин-2,4(1Н, 3Н)-діону (19).

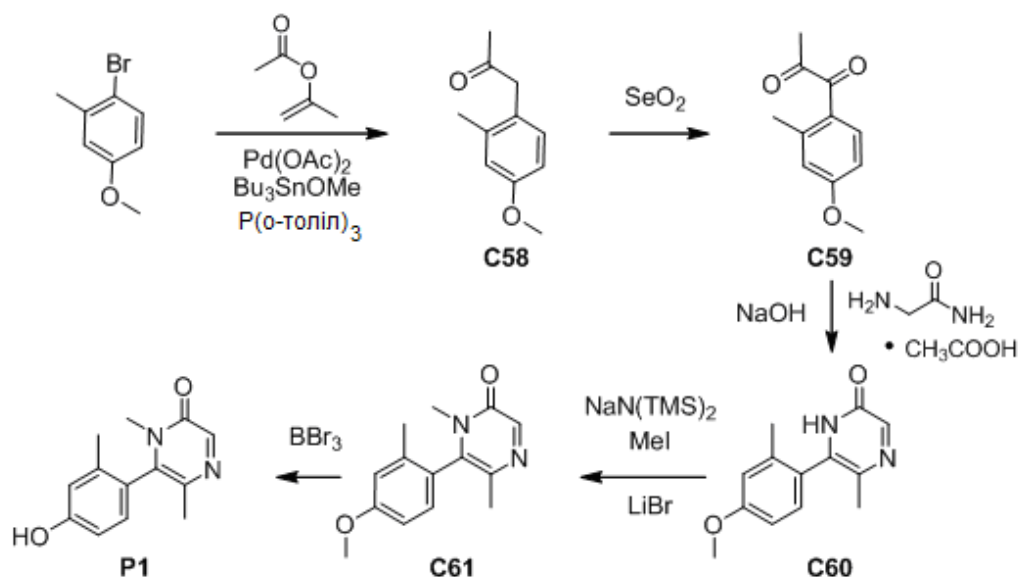
2-Хлор-3-(трифлуорметил)піридин (133 мг, 0,733 ммоль) та цезію флуорид (12 мг, 79 мкмоль) додавали до розчину C57 (20 мг, 74 мкмоль) в N, N-диметилформаміді (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 100 °С, потім охолоджували та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи препаративну тонкошарову хроматографію на силікагелі (Елюент: 10:1 дихлорметан/метанол), одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 9,2 мг, 22 мкмоль, 30 %. РХ-МС m/z 417,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20-8,27 (м, 2H), 7,34 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,28 (ш дд, J=7, 5 Гц, 1H), 7,01 (квартет АВ, J<sub>AB</sub>=7,9 Гц, Δν<sub>AB</sub>=4,4 Гц, 2H), 6,35 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 1,65 (с, 3H).

Одержання

Одержання Р1 та Р2 описують одержання деяких вихідних речовин або проміжних сполук, які використовують для одержання деяких ілюстративних сполук за винаходом.

Одержання Р1

6-(4-Гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіразин-2(1Н)-он (Р1)



Стадія 1. Синтез 1-(4-метокси-2-метилфеніл)пропан-2-ону (C58).

Даний експеримент здійснювали чотири рази. Трибутил(метокси)станан (400 г, 1,24 моль),  
 5 1-бром-4-метокси-2-метилбензол (250 г, 1,24 моль), проп-1-ен-2-іл ацетат (187 г, 1,87 моль),  
 паладію(II) ацетат (7,5 г, 33 ммоль) та три-о-толілфосфін (10 г, 33 ммоль) перемішували разом в  
 толуолі (2 л) при 100 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури,  
 реакційну суміш обробляли водним розчином калію флуориду (4 М, 400 мл) та перемішували  
 10 протягом 2 годин при 40 °С. Одержану в результаті суміш розбавляли толуолом (500 мл) та  
 фільтрували через діатоміт; шар на фільтрі ретельно промивали етилацетатом (2 × 1,5 л).  
 Органічну фазу з об'єднаних фільтратів сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та  
 концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням хроматографії на силікагелі (Градiєнт: від  
 0 % до 5 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді жовтої олії. Об'єднаний  
 вихід: 602 г, 3,38 моль, 68 %. PX-MC  $m/z$  179,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,05 (д,  $J=8,3$   
 15 Гц, 1H), 6,70-6,77 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Стадія 2. Синтез 1-(4-метокси-2-метилфеніл)пропан-1,2-діону (C59).

Сполуку C58 (6,00 г, 33,7 ммоль) та діоксид селену (7,47 г, 67,3 ммоль) суспендували в 1,4-  
 діоксані (50 мл) та нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до  
 кімнатної температури та фільтрували через діатоміт; фільтрат концентрували в вакуумі.  
 20 Хроматографія на силікагелі (Елюент: 10 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді  
 яскраво-жовтої олії. Вихід: 2,55 г, 13,3 ммоль, 39 %. PX-MC  $m/z$  193,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  
 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,81 (шд, половина квартету АВ,  $J=2,5$  Гц, 1H), 6,78 (ш дд,  
 половина АВХ сигналу,  $J=8,7$ , 2,6 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,60 (шс, 3H), 2,51 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез 6-(4-метокси-2-метилфеніл)-5-метилпіразин-2(1H)-ону (C60).

Сполуку C59 (4,0 г, 21 ммоль) та гліцинамиду ацетат (2,79 г, 20,8 ммоль) розчиняли в  
 метанолі (40 мл) та охолоджували до -10 °С. Водний розчин натрію гідроксиду (12 N, 3,5 мл, 42  
 ммоль) додавали, та одержану в результаті суміш повільно нагрівали до кімнатної температури.  
 Після перемішування протягом 3 днів, реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок  
 30 розбавляли водою, та додавали 1 М водну гідрохлоридну кислоту до рН приблизно 7. водну  
 фазу екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні екстракти промивали насиченим  
 водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та  
 концентрували при зниженому тиску. Одержаний в результаті залишок суспендували в суміші  
 3:1 етилацетат/гептан, перемішували протягом 5 хвилин, фільтрували, та концентрували в  
 35 вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Елюент: етилацетат) давала продукт у вигляді жовтувато-  
 коричневої твердої речовини, що містила 15 % небажаного регіоізомера; дану речовину  
 використовували без додаткової очистки. Вихід: 2,0 г. PX-MC  $m/z$  231,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400  
 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 7,14 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,82-6,87 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,11  
 (с, 3H).

Стадія 4. Синтез 6-(4-метокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіразин-2(1H)-ону (C61)

Сполуку C60 (з попередньої стадії, 1,9 г) розчиняли в N, N-диметилформаміді (40 мл).  
 40 Додавали літію бромід (0,86 г, 9,9 ммоль) та натрію біс(триметилсиліл)амід (95 %, 1,91 г, 9,89  
 ммоль), та одержаний в результаті розчин перемішували протягом 30 хвилин. Додавали метил

йодид (0,635 мл, 10,2 ммоль), та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім розбавляли водою та доводили до pH приблизно 7 повільним порційним додаванням 1 М водної гідрохлоридної кислоти. Водний шар екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари промивали декілька разів водою, сушили над

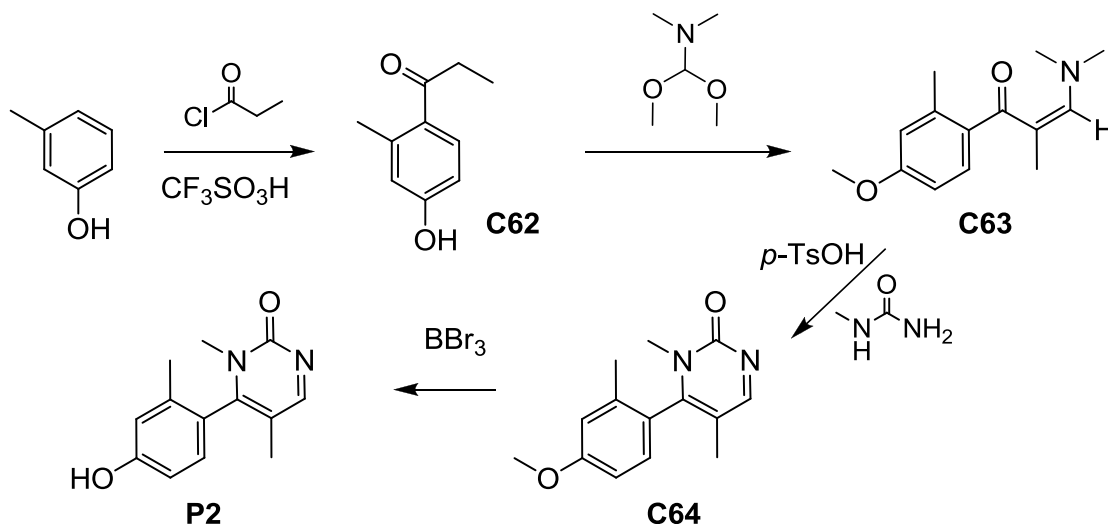
сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували. Хроматографія на силікагелі (Гradient: від 75 % до 100 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді в'язкої оранжевої олії. Вихід: 1,67 г, 6,84 ммоль, 33 % за дві стадії. PX-МС  $m/z$  245,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,03 (шд,  $J=8$  Гц, 1H), 6,85-6,90 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,08 (шс, 3H), 2,00 (с, 3H).

Стадія 5. Синтез 6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіразин-2(1H)-ону (P1).

До  $-78^\circ C$  розчину C61 (1,8 г, 7,4 ммоль) в дихлорметані (40 мл) додавали розчин триброміду бору в дихлорметані (1 М, 22 мл, 22 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли через 30 хвилин, та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до  $-78^\circ C$ , та повільно додавали метанол (10 мл); одержану в результаті суміш поступово нагрівали до кімнатної температури. Потім розчинник видаляли в вакуумі, додавали метанол (20 мл), та суміш знову концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом (300 мл) та водою (200 мл), водний шар доводили до pH 7 порційним додаванням насиченого водного розчину натрію карбонату, та суміш екстрагували етилацетатом ( $3 \times 200$  мл). Об'єднані органічні шари промивали водою та насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді світлої жовтувато-коричневої твердої речовини. Вихід: 1,4 г, 6,0 ммоль, 81 %. PX-МС  $m/z$  231,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,21 (с, 1H), 6,98 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,87-6,89 (м, 1H), 6,85 (ш дд,  $J=8,2, 2,5$  Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,06 (шс, 3H), 2,03 (с, 3H).

Одержання P2

6-(4-Гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-он (P2)



Стадія 1. Синтез 1-(4-гідрокси-2-метилфеніл)пропан-1-ону (C62).

3-Метилфенол (9,0 г, 83 ммоль) поєднували з трифлуорметансульфоною кислотою (90 мл), охолоджували до  $-10^\circ C$ , та обробляли по краплям пропаноїлхлоридом (7,7 г, 83 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $-10^\circ C$  протягом 3 годин та потім при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого виливали у воду з кригою (600 мл). Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтруванням та чистили хроматографією на силікагелі (Gradient: від 5 % до 70 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 6,7 г, 41 ммоль, 49 %.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,75 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,64-6,69 (м, 2H), 2,92 (кв,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,13 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Стадія 2. Синтез 3-(диметиламіно)-1-(4-метокси-2-метилфеніл)-2-метилпроп-2-ен-1-ону (C63).

Даний експеримент здійснювали в чотирьох серіях. Суміш C62 (1,0 г, 6,1 ммоль) та N, N-диметилформамід диметилацетату (15 мл) перемішували при  $130^\circ C$  протягом 30 годин. Чотири реакційні суміші об'єднували та концентрували насухо, одержуючи продукт у вигляді

темної олії. Її використовували на наступній стадії без додаткової очистки. Вихід: 5,0 г, 21 ммоль, 86 %.

Стадія 3. Синтез 6-(4-метокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-ону (C64).

Даний експеримент здійснювали в двох серіях. Суміш C63 (з попередньої стадії, 2,5 г, 11 ммоль), 1-метилсечовини (1,35 г, 18,2 ммоль) та п-толуолсульфонової кислоти (3,13 г, 18,2 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 40 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок змішували з толуолом (100 мл), обробляли п-толуолсульфоною кислотою (3,13 г, 18,2 ммоль) та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом додаткових 20 годин. Два сирих продукти об'єднували та концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням хроматографії на силікагелі (Градієнт: від 0 % до 5 % метанол в дихлорметані) давала продукт у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід: 2,5 г, 10 ммоль, 45 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (с, 1H), 6,98 (шд, половина квартету АВ, J=9 Гц, 1H), 6,86-6,92 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,78 (с, 3H).

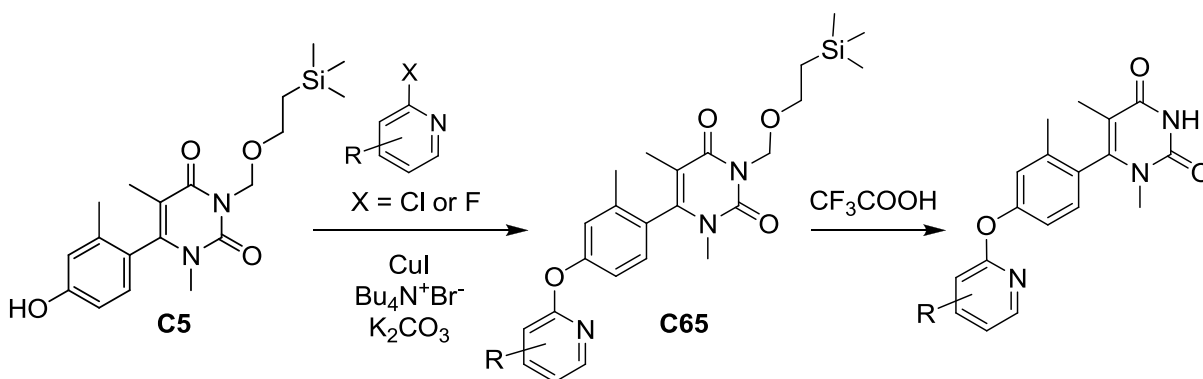
Стадія 4. Синтез 6-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-ону (P2).

До  $-70^\circ\text{C}$  розчину C64 (2,5 г, 10 ммоль) в дихлорметані (100 мл) по краплям додавали трибромід бору (17,9 г, 71,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $-60^\circ\text{C}$  -  $-70^\circ\text{C}$  протягом 1 години та потім при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого охолоджували до  $-60^\circ\text{C}$  та гасили метанолом. Додавали воду (100 мл), та pH суміші регулювали до 6 повільним додаванням твердого натрію бікарбонату. Суміш екстрагували дихлорметаном (100 мл) та етилацетатом ( $5 \times 100$  мл); об'єднані органічні шари сушили, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Залишок промивали сумішшю петролейного етеру та етилацетату (4:1, 40 мл) та тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 2,2 г, 9,5 ммоль, 95 %. PX-MS  $m/z$  231,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (с, 1H), 7,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,88-6,91 (шс, 1H), 6,87 (ш дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

Спосіб А

Спосіб А описує конкретний спосіб одержання деяких ілюстративних сполук за винаходом.

Одержання 1,5-диметил-6-[2-метил-4-(заміщених піридин-2-ілокси)феніл] піримідин-2,4(1H, 3H)-діонів



Стадія 1. Синтез 1,5-диметил-6-[2-метил-4-(заміщених піридин-2-ілокси)феніл]-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діонів (C65).

Розчин C5 в N, N-диметилформаміді (0,33 M, 300 мкл, 100 мкмоль) завантажували в реакційну ємність з відповідно заміщеним 2-хлорпіридином або 2-флуорпіридином (100 мкмоль). В атмосфері азоту додавали калію карбонат (300 мкмоль), купруму (I) йодид (10 мкмоль) та тетрабутиламонію бромід (20 мкмоль), та ємність закривали та перемішували при  $130^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Розчинник видаляли, застосовуючи SpeedVac® концентратор, та залишок розподіляли між етилацетатом (1 мл) та водою (1 мл); водний шар екстрагували етилацетатом ( $2 \times 1$  мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували, одержуючи сирий продукт, який використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2. Синтез 1,5-диметил-6-[2-метил-4-(заміщені піридин-2-ілокси)феніл]піримідин-2,4(1H, 3H)-діонів.

1,5-диметил-6-[2-метил-4-(заміщений піридин-2-ілокси)феніл]-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діон (C65) з попередньої стадії розчиняли в суміші дихлорметану та трифлуороцтової кислоти (4:1, 1 мл), та реакційну ємність закривали та

перемішували при 30 °С протягом 16 годин. Після видалення розчинників, продукт чистили, застосовуючи вискоєфективну рідинну хроматографію, застосовуючи одну з наступних систем:  
 а) DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 мкм; Рухома фаза А: водо, що містить 0,225 % мурашиної кислоти; Рухома фаза В: ацетонітрил, що містить 0,225 % мурашиної кислоти; Градієнт: від 35 % до 70 % В;  
 б) Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; Рухома фаза А: водний гідроксид амонію, рН 10; Рухома фаза В: ацетонітрил; Градієнт: від 35 % до 75 % В.

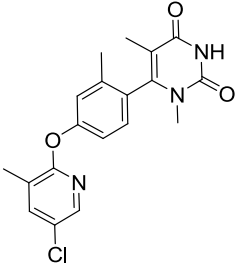
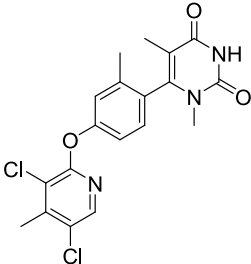
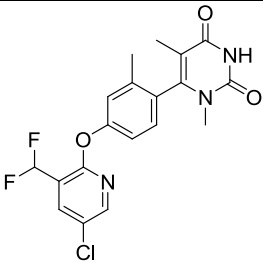
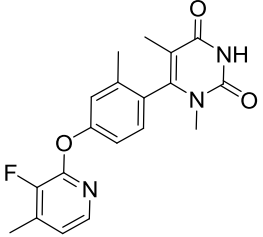
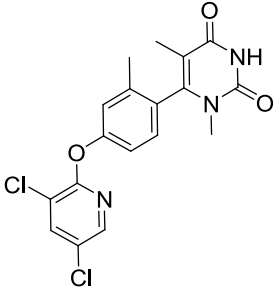
В Таблиці 1 нижче наведено деякі додаткові ілюстративні сполуки за винаходом (Приклади 20-81), які отримували, застосовуючи способи, проміжні сполуки та одержання, описані в даному документі.

Таблиця 1

Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

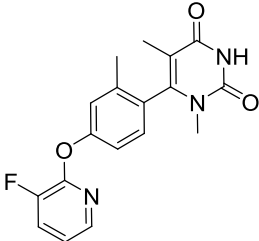
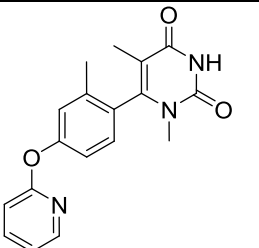
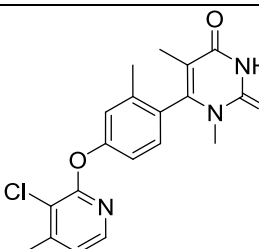
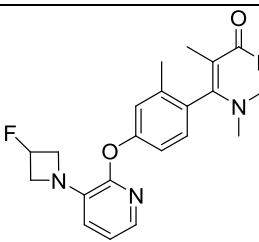
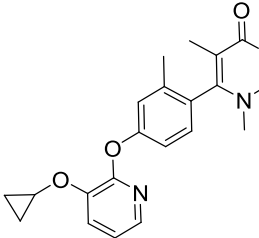
Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
20		Пр.1 і 2; C5 <sup>1</sup>	8,25 (шс, 1H), 8,06 (шд, J=4 Гц, 1H), 7,62 (шд, J=7 Гц, 1H), 7,02-7,14 (м, 4H), 3,05 (с, 3H), 2,76 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,5 Гц, 3H); 352,2
21		Пр.5; C11 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,07 (шд, J=4,9 Гц, 1H), 7,98 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (квartet AB, J <sub>AB</sub> =8,3 Гц, Δν <sub>AB</sub> =35,9 Гц, 4H), 7,18 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 3,63 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H); 358,0, 360,0
22		Пр.6; C18 <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,07 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (ш kvartet AB, J <sub>AB</sub> =8,7 Гц, Δν <sub>AB</sub> =35,6 Гц, 4H), 7,17 (дд, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,11 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H); 357,9
23		Спосіб А	2,28 хвилин <sup>4</sup> ; 363

Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

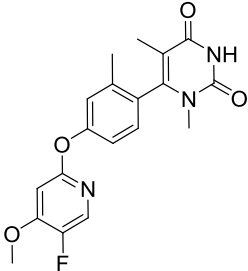
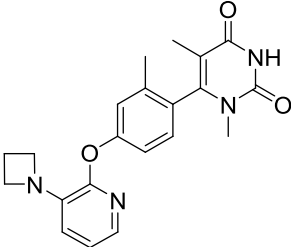
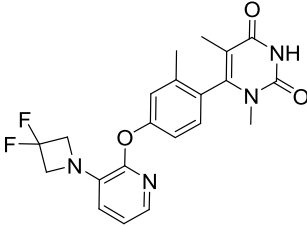
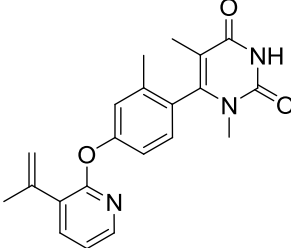
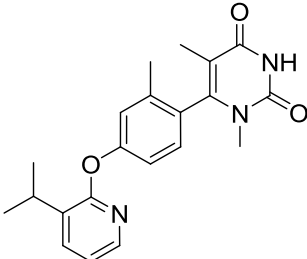
Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
24		Спосіб А	2,67 хвилин <sup>4</sup> ; 372
25		Спосіб А	2,49 хвилин <sup>5</sup> ; 406
26		Спосіб А	3,00 хвилин <sup>6</sup> ; 408
27		Спосіб А	2,42 хвилин <sup>4</sup> ; 356
28		Спосіб А	3,06 хвилин <sup>6</sup> ; 392

Таблиця 1

Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
29		Пр.5; C5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,95 (шд, J=4,9 Гц, 1H), 7,72 (ш дд, J=9,3, 8,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,17-7,23 (м, 2H), 7,12-7,17 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,62 (с, 3H); 341,9
30		Пр.5; C5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16-8,19 (м, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,16-7,20 (м, 2H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,63 (с, 3H); 323,9
31		Пр.5; C5	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,00 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,17-7,22 (м, 2H), 7,11 (шд, J=8 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,48 (с, 3H); 372,1, 374,1
32		Пр.1 і 2; C5 <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,58 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08-7,13 (м, 2H), 7,01-7,05 (м, 2H), 5,28-5,49 (м, J <sub>HF</sub> =57,6 Гц, 1H), 4,33 (шддд, J=19,4, 9,4, 5,8 Гц, 2H), 4,04 (шддд, J=23,8, 9,3, 3,5 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,19 (шс, 3H), 1,62 (с, 3H); 397,0
33		Пр.1 і 2; C5 <sup>8</sup>	8,12 (шс, 1H), 7,81 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,06-7,14 (м, 4H), 3,82-3,88 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 0,85-0,90 (м, 4H); 380,0

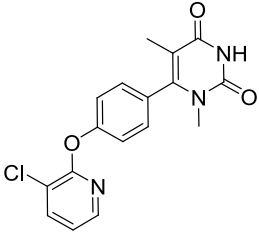
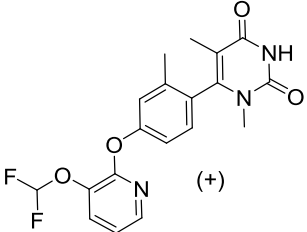
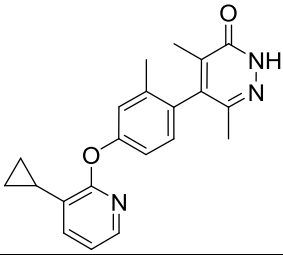
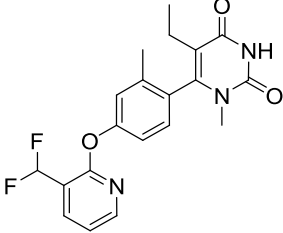
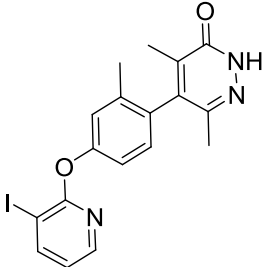
## Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
34		C5 <sup>9,10,11</sup>	8,35 (шс, 1H), 7,93 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,08-7,13 (м, 3H), 6,59 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,67 (с, 3H); 372,0
35		Пр.1 і 2; C5 <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,55 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,04-7,06 (м, 1H), 6,97-7,02 (м, 2H), 4,01 (т, J=7,3 Гц, 4H), 3,02 (шс, 3H), 2,34 (квінтет, J=7,3 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,62 (с, 3H); 379,1
36		Пр.1 і 2; C5 <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,63 (дд, J=4,4, 2,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,05-7,15 (м, 4H), 4,37 (т, J=12,0 Гц, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,62 (с, 3H); 415,0
37		C5 <sup>12,10,11</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,06 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 7,10-7,13 (м, 1H), 7,03-7,08 (м, 1H), 5,25-5,30 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,19 (шс, 6H), 1,63 (с, 3H), 364,1
38		Пр.37 <sup>13</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD), характеристичні піки: δ 7,97 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=7,3, 5,1 Гц, 1H), 7,11-7,13 (м, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H); 366,0

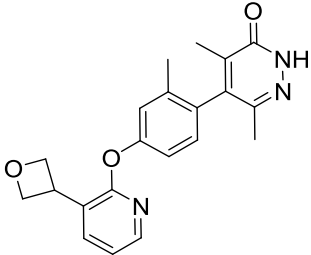
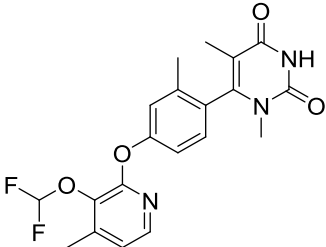
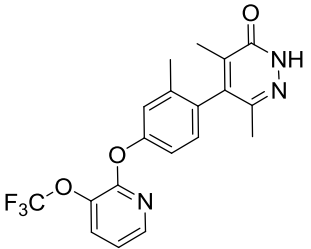
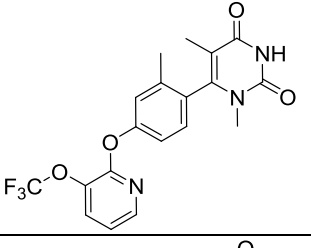
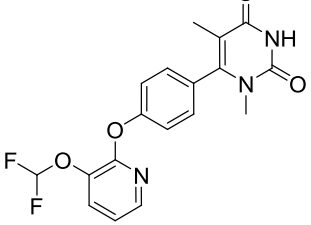
Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
39		Пр.1 і 2; C5 <sup>14</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,98 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,14 (шд, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (ш дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=5,4, 1,4 Гц, 1H), 6,78-6,80 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,95-2,03 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,12-1,18 (м, 2H), 0,84-0,90 (м, 2H); 364,0
40		Пр.9 і 10; C27 <sup>15</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,91 (шс, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,32 (шд, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,04-7,09 (м, 2H), 7,00 (шд, J=8,3 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,47 (с, 3H); 340,1
41		Пр.16 і 17; C49 <sup>16</sup>	7,95 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,14 (шд, J=2,3 Гц, 1H), 7,10 (ш дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,96 (dq, J=4,9, 0,6 Гц, 1H), 2,48 (шс, 3H), 2,07 (шс, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,96 (с, 3H); 356,2, 358,2
42		Пр.5; C5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,77-7,79 (м, 1H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (шд, J=2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8, 2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,19 (шс, 3H), 2,13 (шс, 3H), 1,62 (с, 3H); 368,0
43		Пр.16 і 17; C49	8,13 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,16 (шд, J=2,2 Гц, 1H), 7,12 (ш дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,03 (шд, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,96 (с, 3H); 386,1, 388,0

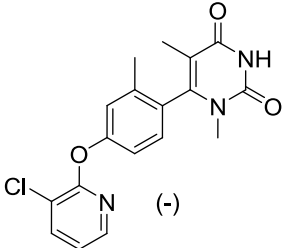
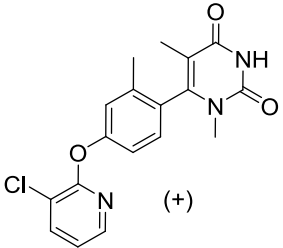
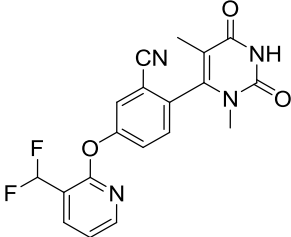
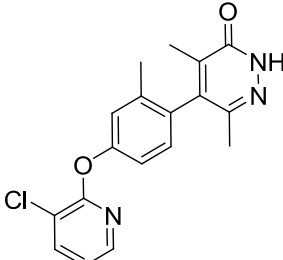
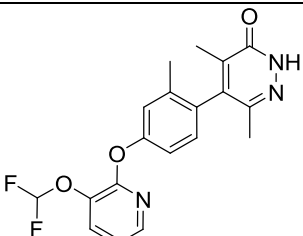
Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
44		Пр.5; C3 <sup>17</sup>	8,07 (дд, J=4,9, 1,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,36 (ш кватет АВ, J <sub>AB</sub> =8,6 Гц, Δ <sub>AB</sub> =28,4 Гц, 4H), 7,17 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 1,68 (с, 3H); 343,9
45		Пр.5; C27, C36 <sup>18,19</sup>	8,29 (шс, 1H), 8,06 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,16-7,18 (м, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 6,70 (т, J <sub>HF</sub> =73,5 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,68 (с, 3H); 390,1
46		Пр.16 і 17; C49 <sup>20</sup>	10,15 (шс, 1H), 8,02 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,11 (шд, J=2 Гц, 1H), 7,07 (ш дд, J=8, 2 Гц, 1H), 6,98-7,02 (м, 2H), 2,18-2,26 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,01-1,07 (м, 2H), 0,74-0,79 (м, 2H); 348,0
47		Пр.12; C17, C33	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,33-8,36 (м, 1H), 8,13 (шд, J=7 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,28 (т, J <sub>HF</sub> =54 Гц, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 7,17 (шд, J=8,2 Гц, 1H), 2,83-2,86 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,01-2,09 (м, 1H), 1,70-1,78 (м, 1H), 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H); 388,1
48		Пр.16 і 17; C49	10,43 (шс, 1H), 8,19 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,14-7,16 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,03 (д, половина кватету АВ, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 2,09 (шс, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95 (с, 3H); 433,9

Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
49		Пр.16 і 17; C49 <sup>21</sup>	10,64 (шс, 1H), 8,12 (шд, J=5 Гц, 1H), 7,78 (шд, J=7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=7, 5 Гц, 1H), 7,06-7,09 (м, 1H), 7,02-7,06 (м, 1H), 7,00 (д, половина квартету АВ, J=8,2 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=8,4, 5,9 Гц, 2H), 4,93 (дд, J=7,0, 6,3 Гц, 2H), 4,57-4,67 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95 (с, 3H); 364,0
50		Пр.9 і 10; C27 <sup>22</sup>	8,21 (шс, 1H), 7,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,12-7,14 (м, 2H), 6,99 (шд, J=5,0 Гц, 1H), 6,75 (т, J <sub>HF</sub> =75,3 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,43 (шс, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,67 (с, 3H); 404,2
51		Пр.16 і 17; C49	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (ш дд, J=4,8, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=7,9, 4,9 Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 7,08-7,15 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,90 (с, 3H); 392,1
52		Пр.9 і 10; C27	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (шд, J=5 Гц, 1H), 7,90 (шд, J=8 Гц, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,15 (шд, J=8 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,63 (с, 3H); 408,1
53		Пр.9 і 10; C36	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,01 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H) 7,76 (шд, J=8 Гц, 1H), 7,36 (ш квартет АВ, J <sub>AB</sub> =8,8 Гц, Δ <sup>ν</sup> <sub>AB</sub> =23,2 Гц, 4H), 7,22 (дд, J=7,9, 4,9 Гц, 1H), 6,97 (т, J <sub>HF</sub> =73,5 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 1,68 (с, 3H); 376,0

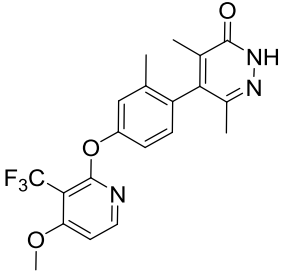
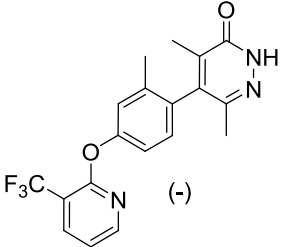
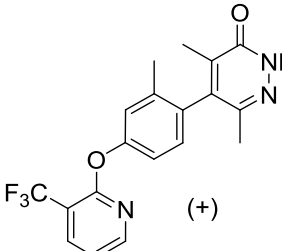
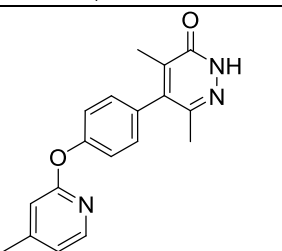
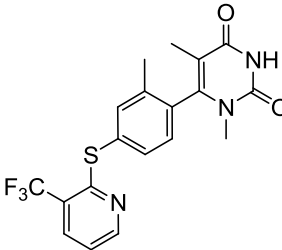
Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
54	 (-)	Пр.9 і 10; C27 <sup>23</sup>	11,45 (шс, 1H), 8,15 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,15 (ш дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,15 (шс, 3H), 1,48 (с, 3H); 358,1, 360,2
55	 (+)	Пр.9 і 10; C27 <sup>23</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,45 (шс, 1H), 8,15 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,15 (ш дд, J=8, 2,5 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,15 (шс, 3H), 1,48 (с, 3H); 358,1, 360,2
56		Пр.9 і 10; C26 <sup>24</sup>	2,56 хвилин <sup>25</sup> ; 385,1
57	 (-)	Пр.16 і 17; C49	10,88 (шс, 1H), 8,09 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,14-7,17 (м, 1H), 7,12 (ш дд, J=8, 2 Гц, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95 (с, 3H); 342,2
58		Пр.16 і 17; C49, C36	10,32 (шс, 1H), 8,06 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (шд, J=8 Гц, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,07-7,13 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (т, J <sub>HF</sub> =73,7 Гц, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,94 (с, 3H); 374,2

## Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
59		Пр.16 і 17; C49 <sup>26</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,40 (дд, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,14-7,21 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,07 (шс, 3H), 1,95 (шс, 3H); 351,1
60		Пр.16 і 17 <sup>27</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,35 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,11 (д, половина квартету АВ, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (ш дд, половина АВХ сигналу, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,90 (с, 3H); 366,1
61		Пр.1 і 2; C49 <sup>28,29</sup>	10,17 (шс, 1H), 8,02 (шд, J=5 Гц, 1H), 6,94-7,06 (м, 3H), 6,65 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,93 (с, 3H); 352,0
62		Пр.16 і 17; C49 <sup>30</sup>	10,46 (шс, 1H), 8,14 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,10-7,14 (м, 1H), 7,05 (квартет АВ, дублет в слабкому полі є уширеним, J <sub>AB</sub> =8,5 Гц, Δ <sub>AB</sub> =23,3 Гц, 2H), 6,95 (шд, J=5,0 Гц, 1H), 2,56-2,61 (м, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95 (шс, 3H); 390,3
63		Пр.16 і 17; C49 <sup>31</sup>	10,3 (дуже шс, 1H), 8,17 (шд, J=6,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J <sub>HF</sub> =53,7 Гц, 1H), 7,12-7,14 (м, 1H), 7,09 (ш дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,72 (шд, J=6,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,08 (шс, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95 (с, 3H); 388,2

## Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
64		Пр.1 і 2; C49 <sup>32,33</sup>	8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12 (шд, J=2 Гц, 1H), 7,08 (ш дд, половина ABX сигналу, J=8, 2 Гц, 1H), 7,01 (д, половина квартету АВ, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,97 (с, 3H); 406,2
65		Пр.1 і 2; C49 <sup>34,35</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,32-8,35 (м, 1H), 8,16-8,20 (м, 1H), 7,28 (ддкв, J=7,6, 5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,17-7,19 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 2,09 (шс, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,90 (с, 3H); 376,2 <sup>36</sup>
66		Пр.1 і 2; C49 <sup>34,35</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,32-8,35 (м, 1H), 8,16-8,20 (м, 1H), 7,28 (ддкв, J=7,6, 5,0, 0,7 Гц, 1H), 7,17-7,20 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 2,09 (шс, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,90 (с, 3H); 376,2 <sup>36</sup>
67		Пр.16 і 17	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,03 (шд, J=5,2 Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 4H), 7,01-7,04 (м, 1H), 6,89-6,90 (м, 1H), 2,40 (шс, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,96 (с, 3H); 308,1
68		Пр.18; C53	8,50 (шд, J=5 Гц, 1H), 8,18 (шс, 1H), 7,94 (шд, J=8 Гц, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,51 (шд, J=8 Гц, 1H), 7,21 (ш дд, J=8, 5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,21 (шс, 3H), 1,67 (с, 3H); 408,1

Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
69		Пр.13; С37, С6 <sup>37,38</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,95 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=7,6, 1,9, 0,5 Гц, 1H), 7,30 (ш квартет АВ, J <sub>AB</sub> =8,8 Гц, Δ <sup>у</sup> <sub>AB</sub> =44,0 Гц, 4H), 7,12 (ддд, J=7,5, 4,9, 0,5 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,16-2,24 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 1,00-1,05 (м, 2H), 0,77-0,82 (м, 2H); 350,2
70		Пр.1 і 2; С49 <sup>39,40</sup>	2,80 хвилин <sup>25</sup> ; 340,3
71		Пр.1 і 2; Р1, С6 <sup>41</sup>	3,13 хвилин <sup>6</sup> ; 348
72		Пр.1 і 2; Р1 <sup>41</sup>	3,34 хвилин <sup>42</sup> ; 390
73		Пр.1 і 2; Р1 <sup>41</sup>	3,17 хвилин <sup>6</sup> ; 356

Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
74		Пр.1 і 2; P1 <sup>41</sup>	3,03 хвилин <sup>6</sup> ; 342
75		Пр.1 і 2; P1, C36 <sup>41</sup>	2,97 хвилин <sup>6</sup> ; 374
76		Пр.1 і 2; P2 <sup>41</sup>	3,06 хвилин <sup>42</sup> ; 390
77		Пр.1 і 2; P2 <sup>41</sup>	2,95 хвилин <sup>6</sup> ; 376
78		Пр.1 і 2; P2 <sup>41</sup>	2,96 хвилин <sup>6</sup> ; 356

Приклади 20 – 81 (включаючи спосіб синтезу та фізико-хімічні дані)

Номер прикладу	Структура	Спосіб синтезу: Номер прикладу; джерело некомерц. вихідних речовин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, що спостерігається m/z [M+H] <sup>+</sup> або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] <sup>+</sup> (якщо не вказано інше)
79		Пр.1 і 2; P2, C6 <sup>41</sup>	2,91 хвилин <sup>6</sup> ; 348
80		Пр.1 і 2; P2 <sup>41</sup>	2,81 хвилин <sup>6</sup> ; 342
81		Пр.12; C33 <sup>43</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,31(д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,11 (ш дд, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,4-0,6 (м, 4H).

1. В даному випадку, реакцію з хлорпіридином здійснювали, застосовуючи три(дипензиліденацетон)дипаладій(0), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos) та калію трет-бутоксид в толуолі при підвищеній температурі.

2. Сполуку C11 піддають взаємодії з (4-гідроксифеніл)бороновою кислотою, в умовах, описаних для синтезу C12 в прикладі 5, одержуючи 1-етил-6-(4-гідроксифеніл)-5-метил-3-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}піримідин-2,4(1H, 3H)-діон.

3. Сполуку C18 піддають взаємодії з (4-гідроксифеніл)бороновою кислотою, в умовах описаних для синтезу C19 в прикладі 6, одержуючи 5-етил-6-(4-гідроксифеніл)-1-метил-3-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}піримідин-2,4(1H, 3H)-діон.

4. Умови для аналітичної ВЕРХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 мм, 5 мкм. Рухома фаза А: 0,05 % амонію гідроксиду у воді; Рухома фаза В: ацетонітрил. Градієнт: від 0 до 0,5 хвилин, 5 % В; від 0,5 до 3,4 хвилин, лінійний від 5 % до 100 % В. Швидкість потоку: 0,8 мл/хвилину.

5. Умови для аналітичної ВЕРХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 мм, 5 мкм. Рухома фаза А: 0,0375 % трифлуороцтової кислоти у воді; Рухома фаза В: 0,01875 % трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі. Градієнт: від 0 до 0,5 хвилин, 25 % В; від 0,5 до 3,5 хвилин, лінійний від 25 % до 100 % В. Швидкість потоку: 0,8 мл/хвилину.

6. Ідентично до примітки 5, за виключенням того, що градієнт, який використовували, становив: від 0 до 0,6 хвилин, лінійний від 1 % до 5 % В; від 0,6 до 4,0 хвилин, лінійний від 5 % до 100 % В.

7. Необхідний 2-хлорпіридин отримували за реакцією 2-хлор-3-йодпіридина з сіллю відповідного азетидину, застосовуючи паладію (II) ацетат, 1,1'-бінафталін-2,2'-діілбіс(дифенілфосфан) (BINAP) та цезію карбонат в толуолі при підвищеній температурі.

8. Реакція 2-хлорпіридин-3-олу з бромциклопропаном, в присутності цезію карбонату в N, N-диметилацетаміді при 150 °C, давала 2-хлор-3-(циклопропілокси)піридин.

9. Реакція 2-хлор-5-флуорпіридин-4-олу з йодметаном та карбонатом срібла давала 2-хлор-5-флуор-4-метоксипіридин.

10. Реакція між фенолом C5 та хлорпіридином була ефективною з використанням в реакції купруму (I) йодиду та цезію карбонату в піридині при 120 °C.

11. Зняття захисту здійснювали відповідно до прикладу 5.

12. Реакція етил 2-хлорпіридин-3-карбоксилату з метилмагнію йодидом давала 2-(2-хлорпіридин-3-іл)пропан-2-ол.

13. Відновлення олефіну було ефективним при гідрогенуванні із застосуванням паладію на вугіллі та N, N-діізопропілетиламіну в метанолі.

14. В даному випадку, реакцію з хлорпіридином здійснювали, застосовуючи 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos) замість ди-трет-бутил[3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфану.

15. 1-(2-Хлорпіридин-3-іл)етанон перетворювали в 2-хлор-3-(1,1-дифлуор етокси)піридин, застосовуючи спосіб з D. B. Horne et al., Tetrahedron Lett. 2009, 50, 5452-5455. При знятті захисту, дифлуоретоксигрупа також відщеплювалась.

16. В даному випадку, цезію флуорид використовували замість цезію карбонату в реакції хлорпіридину з фенолом C49.

17. Сполуку C3 піддають взаємодії з (4-гідроксифеніл)бороною кислотою, в умовах, описаних для одержання C4 в прикладах 1 та 2, одержуючи 6-(4-гідроксифеніл)-1,5-диметил-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діон.

18. В цьому випадку, зняття захисту здійснювали в трифлуороцтовій кислоті при 100 °C.

19. рацемічний продукт розділяли на його атропоенантиомери, застосовуючи високоефективну рідинну хроматографію (Колонку: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 мкм; Градієнт: етанол в гептані). Даний приклад був атропоенантиомером, який елюювали першим, та демонстрував позитивне (+) обертання.

20. Сполуку C49 піддають взаємодії з 2-хлор-3-йодпіридином, одержуючи 5-{4-[(3-йодпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметил-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)піридазин-3(2H)-он; потім реакція Сузукі з циклопропілбороною кислотою давала 5-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметил-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)піридазин-3(2H)-он. Зняття захисту в даному випадку здійснювали трифлуороцтовою кислотою замість гідрохлоридної кислоти.

21. Необхідний 2-хлор-3-(оксетан-3-іл)піридин отримували з (2-хлорпіридин-3-іл)бороною кислотою, застосовуючи спосіб, описаний M. A. J. Duncun et al., Org. Lett. 2008, 10, 3259-3262.

22. 2-Хлор-3-(дифлуорметокси)-4-метилпіридин отримували з 2-хлор-4-метилпіридин-3-олу, застосовуючи умови, описані L. F. Frey et al., Tetrahedron 2003, 59, 6363-6373.

23. Рацемічний продукт розділяли на його компоненти атропоенантиомери, застосовуючи хіральне розділення. Умови для аналітичної ВЕРХ. Колонка: Chiralpak AD-H, 20 × 250 мм; Рухома фаза А: Гептан; Рухома фаза В: Етанол; Градієнт: 50 - 95 % В, лінійний протягом 12 хв; Швидкість потоку: 28 мл/хв. Атропоенантиомер, який елюювали першим, який демонстрував позитивне (+) обертання, позначали як приклад 55; атропоенантиомер, який елюювали другим, який демонстрував негативне (-) обертання, позначали як приклад 54.

24. Необхідний 2-[1-(3,4-диметоксибензил)-3,5-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро піримідин-4-іл]-5-гідроксибензонітрил отримували за реакцією C26 з 5-гідрокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилом, за участю хлор(2-дицикло гексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладія(II) та калію фосфата.

25. Умови для аналітичної ВЕРХ. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,05 % трифлуороцтової кислоти у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,05 % трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: 50 - 95 % В, лінійний протягом 4,0 хв; Швидкість потоку: 2 мл/хв.

26. Реакція C49 з метил 2-хлорпіридин-3-карбоксилатом давала метил 2-{4-[3,5-диметил-6-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-3-метилфенокси} піридин-3-карбоксилат; естерну групу перетворювали в амід із застосуванням амонію гідроксиду в метанолі при підвищеній температурі, одержуючи 2-{4-[3,5-диметил-6-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-3-метилфенокси}піридин-3-карбоксамід.

27. Знімали захист з метил 2-{4-[3,5-диметил-6-оксо-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-3-метилфенокси}піридин-3-карбоксилату (дивись примітку 26), одержуючи даний приклад.

28. 2,4-Дихлор-3-метилпіридин перетворювали в 2-хлор-4-метокси-3-метилпіридин за реакцією з натрію гідридом/метанолом.

29. В даному випадку, зняття захисту здійснювали трифлуороцтовою кислотою в дихлорметані при кімнатній температурі.

30. Необхідний 2-хлор-4-метил-3-(трифлуорметил)піридин отримували за реакцією 2-хлор-3-йод-4-метилпіридину з метил дифлуор(флуорсульфону)ацетатом та купруму (I) йодидом в N, N-диметилформаміді при 90 °C.

31. Реакція 2-хлор-4-метоксипіридин-3-карбальдегіду з (діетиламіно)сульфур трифлуоридом давала 2-хлор-3-(дифлуорметил)-4-метоксипіридин.

32. Реакція 2,4-дихлор-3-йодпіридину з натрію метоксидом в метанолі давала 2-хлор-3-йод-4-метоксипіридин; дану речовину перетворювали в 2-хлор-4-метокси-3-(трифлуорметил)піридин, як описано в примітці 30.

33. Кінцеве зняття захисту здійснювали, застосовуючи гідрогенхлорид в метанолі, при кімнатній температурі.

34. Зняття захисту здійснювали, застосовуючи спосіб, описаний в прикладах 16 та 17.

35. Розділення атропоенантіомерів здійснювали, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (Колонку: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 мкм; Елюент: 85:15 діоксид карбону/метанол). Атропоенантіомер, який елюювали першим, демонстрував позитивне (+) обертання, та позначали як приклад 66. Атропоенантіомер, який елюювали другим, демонстрував негативне (-) обертання, та позначали як приклад 65.

36. В даному випадку, дані мас-спектрометрії отримували для рацемату, до розділення атропоенантіомерів.

37. Сполуку С37 піддають взаємодії з (4-гідроксифеніл)бороновою кислотою, застосовуючи спосіб, описаний для одержання С4 в прикладах 1 та 2, одержуючи 3-[(бензилокси)метил]-6-(4-гідроксифеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1Н, 3Н)-діон.

38. Умови для реакції фенолу з хлорпіридином були аналогічними до тих, які застосовували для синтезу С7 в прикладах 1 та 2.

39. Після реакції сполучення, реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували в вакуумі; в надій речовині знімали захист гідрогенхлоридом в 1,4-діоксані.

40. Очистка була ефективною при застосуванні вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,05 % трифлуороцтової кислоти у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,05 % трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: від 30 % до 50 % В.

41. Очистку здійснювали, застосовуючи вискоєфективну рідинну хроматографію з оберненою фазою, застосовуючи відповідний градієнт в одній з наступних систем: а) Колонку: Agela Durashell C18, 5 мкм; Рухома фаза А: амонію гідроксид у воді, рН 10; Рухома фаза В: ацетонітрил; б) Колонку: Phenomenex Gemini, 10 мкм; Рухома фаза А: амонію гідроксид у воді, рН 10; Рухома фаза В: ацетонітрил; с) Колонку: Phenomenex Gemini, 8 мкм; Рухома фаза А: 0,225 % мурашиної кислоти у воді; Рухома фаза В: ацетонітрил; д) Колонку: YMS C18, 5 мкм; Рухома фаза А: амонію гідроксид у воді, рН 10; Рухома фаза В: ацетонітрил.

42. Умови для аналітичної ВЕРХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 мм, 5 мкм. Рухома фаза А: 0,0375 % трифлуороцтової кислоти у воді; Рухома фаза В: 0,01875 % трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі. Градієнт: 0 - 0,5 хв, 10 % В; 0,5 - 4,0 хв, лінійний 10 - 100 % В. Швидкість потоку: 0,8 мл/хв.

43. Сполуку С33 піддають взаємодії з 6-бром-3-(3,4-диметоксибензил)-1-циклопропіл-5-метилпіримідин-2,4(1Н, 3Н)-діоном, застосовуючи спосіб, описаний в прикладі 12, одержуючи приклад 81. Проміжну сполуку, 6-бром-3-(3,4-диметоксибензил)-1-циклопропіл-5-метилпіримідин-2,4(1Н, 3Н)-діон, отримували з комерційно доступної 1-циклопропілсечовини за наступними способами, описаними для одержання С10 та С34.

Приклад АА: Аналіз зв'язування D1 рецептора людини та дані

Афінність сполук, описаних в даному документі, визначали, застосовуючи аналізи конкурентного зв'язування аналогічні до тих, які описані в Ryman-Rasmussen et al., "Differential activation of adenylate cyclase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists", Molecular Pharmacology 68(4):1039-1048 (2005). Даний аналіз радіолігандного зв'язування використовував [<sup>3</sup>H]-SCH23390, радіомічений D1 ліганд, щоб оцінити здатність досліджуваної сполуки конкурувати з радіоміченим лігандом за зв'язування з рецептором D1.

Аналізи зв'язування D1 здійснювали, застосовуючи надекспресуючі LTK клітинні лінії людини. Для того, щоб визначити основні параметри аналізу, концентрації ліганду визначали з досліджень насичення зв'язування, де  $K_d$  для [ $^3\text{H}$ ]-SCH23390, як виявлено, становив 1,3 нМ. З досліджень кривих концентрації тканини, визначено, що оптимальна кількість тканини становила 1,75 мг/мл в 96 лунковому планшеті, застосовуючи 0,5 нМ [ $^3\text{H}$ ]-SCH23390. Даний ліганд та концентрації тканини використовували в ході досліджень, щоб визначити умови лінійності та рівноваги зв'язування. Зв'язування було в рівновазі з вказаною кількістю тканини за 30 хвилин при 37 °C. З даних параметрів, значення  $K_i$  визначали гомогенізацією вказаної кількості тканини для кожного виду в 50 мМ Tris (pH 7,4 при 4 °C), що містить 2,0 мМ  $\text{MgCl}_2$ , застосовуючи Polytron, та центрифугували в центрифугі при 40 000 x g протягом 10 хвилин. Пелету знову суспендовали в буфері для аналізу [50 мМ Tris (pH 7,4@ RT), що містить 4 мМ  $\text{MgSO}_4$  та 0,5 мМ ЕДТО]. Інкубування ініціювали додаванням 200 мкл тканини до 96-лункових планшетів, що містять досліджувані лікарські засоби (2,5 мкл) та 0,5 нМ [ $^3\text{H}$ ]-SCH23390 (50 мкл) в кінцевому об'ємі 250 мкл. Неспецифічне зв'язування визначали за радіолігандним зв'язуванням в присутності концентрації насичення (+)-бутакламола (10 мкм), антагоніста D1. Після 30 хвилинного періоду інкубування при 37 °C, зразки аналізу швидко фільтрували через Unifilter-96 GF/B з PEI-покриттям пластин фільтру та промивали 50 мМ Tris буферу (pH 7,4 при 4 °C). Рівні мембранозв'язаного [ $^3\text{H}$ ]-SCH23390 визначали, застосовуючи рідинний сцинтиляційний підрахунок пластин фільтру в Ecolume. Значення  $\text{IC}_{50}$  (концентрація, при якій відбувається 50 % інгібування специфічного зв'язування) розраховували за методом лінійної регресії даних концентрації-відповіді Microsoft Excel. Значення  $K_i$  розраховували відповідно до рівняння Ченга-Прусса:

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

де [L] = концентрації вільного радіоміченого ліганду та  $K_d$  = константа дисоціації радіоміченого ліганду для рецептора D1 (1,3 нМ для [ $^3\text{H}$ ]-SCH23390).

Приклад BB: Аналіз D1 цАМФ HTRF та дані

Аналіз D1 цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат) HTRF (гомогенна флуоресценція з роздільною здатністю в часі), який використовують та описують в даному документі, є конкурентним імуноаналізом між нативним цАМФ, продукованим клітинами, та цАМФ, міченим XL-665. Даний аналіз використовували, щоб визначити здатність досліджуваної сполуки агонізувати (включаючи частково агонізувати) D1. Mab анти-цАМФ, мічений криптит візуалізує мічену речовину. Максимальний сигнал досягається, якщо зразки не містять вільний цАМФ завдяки близькості донорних (Eu-криптит) та акцепторних (XL665) частинок. Сигнал, таким чином, є обернено пропорційним концентрації цАМФ в зразку. Вимірювання роздільної здатності в часі та ратиомерне вимірювання (ем. 665 нм/ем. 620 нм) мінімізує інтерференцію з середовищем. Аналізи цАМФ HTRF є комерційно доступними, наприклад, від Cisbio Bioassays, IBA група.

Матеріали та способи

Матеріали: Динамічний цАМФ набір отримували від Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ). Multidrop Combi (Thermo Scientific) використовували для додавання в аналізі. EnVision (PerkinElmer) рідер використовували для зчитування HTRF.

Клітинна культура: НЕК293Т/hD1#1 стабільну клітинну лінію конструювали всередині (Pfizer Ann Arbor). Клітини вирощували в адгезивних як адгезивні клітини в NuncT<sub>500</sub> колбах з високим вмістом глюкози DMEM (Invitrogen 11995-065), діалізованої 10 % фетальної бичачої сироватки (Invitrogen 26400-044), 1x MEM NEAA (Invitrogen 1140, 25 мМ HEPES (Invitrogen 15630), 1x Pen/Strep (Invitrogen 15070-063) та 500 мкг/мл гентаміцину (Invitrogen 10131-035) при 37 °C та 5 %  $\text{CO}_2$ . Через 72 або 96 годин після росту, клітини промивали DPBS, та 0,25 % трипсину-ЕДТО додавали, щоб видалити клітини. Потім додавали середовища та клітини центрифугували, та середовища видаляли. Клітинні пелети знову суспендовані в середовищі для заморожування клітинної культури (Invitrogen 12648-056) зі щільністю 4e7 клітин/мл. Аліквоти по одному мл клітин робили в кріо-пробірках та заморожували при -80 °C для подальшого використання в аналізі D1 HTRF.

Процедура аналізу D1 цАМФ HTRF: Заморожені клітини швидко розморожували, знову суспендували в 50 мл теплового середовища та давали постояти протягом 5 хв. перед центрифугуванням (1000 об./хв.) при кімнатній температурі. Середовище видаляли, та клітинну пелету знову суспендували в PBS/0,5 мкм IBMX генеруючи 2e5 клітин/мл. Застосовуючи Multidrop Combi, 5 мкл клітин/лунку додавали до планшету, що аналізують, (Greiner 784085),

який вже містив 5 мкл досліджуваної сполуки. Сполуки-контролі [5 мкм допаміна (кінцевий) та 0,5 % ДМСО (кінцевий)] також були включені до кожного планшету для даних аналізу. Клітини та сполуки інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Робочі розчини цАМФ-D2 та анти-цАМФ-криптан готували відповідно до Cisbio інструкцій. Застосовуючи Multidrop, 5 мкл цАМФ-D2 робочий розчин додавали до планшету, який аналізували, що містить досліджувану сполуку та клітини. Застосовуючи Multidrop, 5 мкл анти-цАМФ-криптан робочі розчини додавали до планшету, який аналізували, що містить досліджувану сполуку, клітини та цАМФ-D2. планшет, який аналізували, інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. планшет, який аналізували, зчитували на планшетному рідері EnVision, застосовуючи рекомендовані параметри від Cisbio. Стандартну цАМФ криву генерували, застосовуючи цАМФ стоковий розчин, що входить в набір Cisbio.

Аналіз даних: Аналіз даних робили, застосовуючи програмного забезпечення. Відсоткові ефекти розраховували з контролів сполук. Коефіцієнт  $EC_{50}$  визначали, застосовуючи необроблені дані співвідношення з рідера EnVision. Стандартну цАМФ криву використовували в програмі аналізу для визначення концентрацій цАМФ з необроблених даних і співвідношення. цАМФ  $EC_{50}$  визначали застосовуючи розраховані дані цАМФ.

Таблиця 2

Біологічні дані та назви сполук для прикладів 1-81

Номер прикладу	Зв'язування рецептора D1 людини, $K_i$ (нМ); середнє геометричне з 2-5 вимірювань (якщо не вказано інше)	Назва сполуки
1	15,3	(+)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
2	3,11	(-)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
3	40,6 <sup>a</sup>	(-)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
4	118 <sup>a</sup>	(+)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
5	58,0 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
6	33,1 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
7	8,54	(-)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
8	21,0	(+)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
9	120 <sup>a</sup>	(+)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
10	82,3 <sup>a</sup>	(-)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
11	10,9 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
12	55,1	6-{4-[(3-(дифлуорметил)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
13	6,91	(-)-6-(4-{[3-(дифлуорметоксипіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
14	17,5	(-)-6-(4-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
15	54,7	(+)-6-(4-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
16	44,3	(+)-5-(4-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-ону
17	59,1	(-)-5-(4-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он

Біологічні дані та назви сполук для прикладів 1-81

Номер прикладу	Зв'язування рецептора D1 людини, K <sub>i</sub> (нМ); середнє геометричне з 2-5 вимірювань (якщо не вказано інше)	Назва сполуки
18	35,7	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)сульфаніл]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
19	12,9 <sup>a</sup>	1,5-диметил-6-(7-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-1H-індол-4-іл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
20	52,7	6-{4-[(3-етилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
21	314,2 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-етил-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
22	82,7 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
23	45,9 <sup>a</sup>	2-[4-(3,5-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)-3-метилфенокси]-4-метилпіридин-3-карбонітрил
24	92,1 <sup>a</sup>	6-{4-[(5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
25	38,5 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-дихлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
26	117 <sup>a</sup>	6-{4-[(5-хлор-3-(дифлуорметил)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
27	36,2 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-флуор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
28	88,9 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
29	489	6-{4-[(3-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
30	156 <sup>a</sup>	1,5-диметил-6-[2-метил-4-(піридин-2-ілокси)феніл]піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
31	3,61	6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
32	650 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-(3-флуоразетидин-1-іл)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
33	224 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-(циклопропілокси)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
34	120 <sup>a</sup>	6-{4-[(5-флуор-4-метоксипіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
35	246 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-(азетидин-1-іл)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
36	826 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
37	8,42 <sup>a</sup>	1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(проп-1-ен-2-іл)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
38	31,1 <sup>a</sup>	1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(пропан-2-іл)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
39	15,0 <sup>a</sup>	6-{4-[(4-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
40	82,7 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-гідроксипіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
41	5,41 <sup>a</sup>	5-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он

Біологічні дані та назви сполук для прикладів 1-81

Номер прикладу	Зв'язування рецептора D1 людини, K <sub>i</sub> (нМ); середнє геометричне з 2-5 вимірювань (якщо не вказано інше)	Назва сполуки
42	187 <sup>a</sup>	6-{4-[(4-метокси-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
43	9,65	5-{4-[(3-бромпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
44	87,3 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
45	18,6	(+)-6-{4-[(3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
46	7,66 <sup>a</sup>	5-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
47	82,3	6-{4-[(3-(дифлуорметил)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-етил-1-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
48	0,571	5-{4-[(3-йодпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
49	288	4,6-диметил-5-(2-метил-4-{[3-(оксетан-3-іл)піридин-2-іл]окси}феніл)піридазин-3(2H)-он
50	10,1	6-{4-[(3-(дифлуорметокси)-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
51	94,9	4,6-диметил-5-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}феніл)піридазин-3(2H)-он
52	63,1 <sup>a</sup>	1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
53	109 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
54	9,33	(-)-6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
55	24,2	(+)-6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
56	428 <sup>a</sup>	5-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-(3,5-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)бензонітрил
57	30,5 <sup>a</sup>	5-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
58	86,2	5-{4-[(3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
59	1220 <sup>a</sup>	2-[4-(3,5-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-3-метилфенокси]піридин-3-карбоксамід, гідрохлоридна сіль
60	767 <sup>a</sup>	метил 2-[4-(3,5-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-3-метилфенокси]піридин-3-карбоксилат
61	23,8	5-{4-[(4-метокси-3-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
62	12,1	4,6-диметил-5-(2-метил-4-{[4-метил-3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піридазин-3(2H)-он
63	13,4	5-{4-[(3-(дифлуорметил)-4-метоксипіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
64	4,17	5-{4-[(4-метокси-3-(трифлуорметил)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
65	34,4	(-)-4,6-диметил-5-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піридазин-3(2H)-он
66	26,9	(+)-4,6-диметил-5-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піридазин-3(2H)-он

Біологічні дані та назви сполук для прикладів 1-81

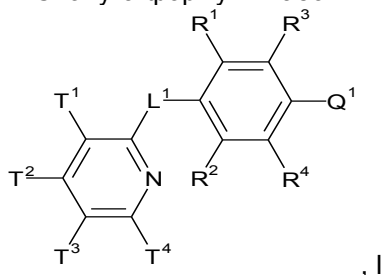
Номер прикладу	Зв'язування рецептора D1 людини, K <sub>i</sub> (нМ); середнє геометричне з 2-5 вимірювань (якщо не вказано інше)	Назва сполуки
67	345 <sup>a</sup>	4,6-диметил-5-{4-[(4-метилпіридин-2-іл)окси]феніл}піридазин-3(2H)-он
68	16,9	1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]сульфаніл}феніл)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон
69	38,3	6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон
70	138 <sup>a</sup>	5-{4-[(5-флуор-3-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2H)-он
71	216 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіразин-2(1H)-он
72	227 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-дихлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіразин-2(1H)-он
73	43,4 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіразин-2(1H)-он
74	381 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіразин-2(1H)-он
75	87,0 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіразин-2(1H)-он
76	354 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-дихлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-он
77	337 <sup>a</sup>	1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2(1H)-он
78	32,3 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-он
79	109 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-он
80	349 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2(1H)-он
81	58 <sup>a</sup>	1-циклопропіл-6-{4-[(3-(дифлуорметил)піридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-метилпіримідин-2,4(1H, 3H)-діон

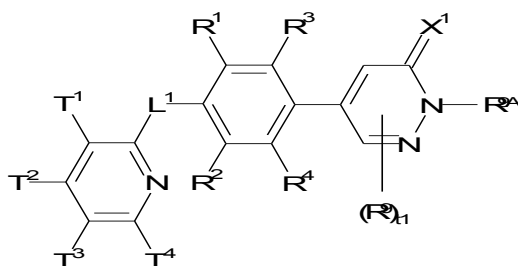
а. Значення представляє одне визначення

Різні модифікації за винаходом, на додаток до описаних в даному документі, будуть очевидними кваліфікованому фахівцю в даній галузі із зазначеного вище опису. Такі модифікації також попадають в межі обсягу формули винаходу, яка додається. Кожне посилання (включаючи всі патенти, патентні заявки, журнальні статті, книги та будь-які інші публікації), наведене в цій заявці є, таким чином, включеним у вигляді посилання в повному об'ємі.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10 1. Сполука формули I або IA-1:

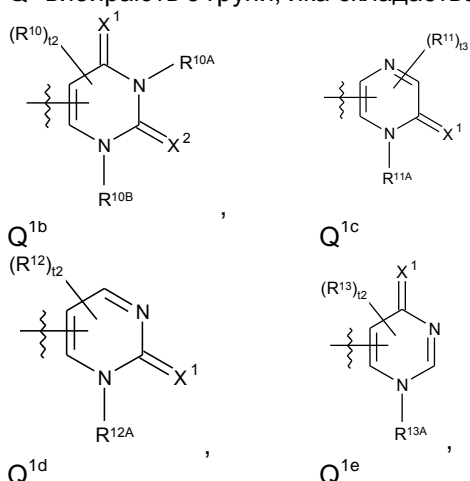




, IA-1

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

- кожен з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN, -SF<sub>5</sub>, -OH, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-OR<sup>c</sup>, -C(=O)-R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -S-(C<sub>1-6</sub>алкілу), C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, 5- або 6-членного гетероарилу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де кожен з C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, -S-(C<sub>1-6</sub>алкілу) та C<sub>1-6</sub>алкокси є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси та -S-(C<sub>1-4</sub>алкілу); та де кожен з C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкокси, 5- або 6-членного гетероарилу, циклопропілметилу та циклобутилметилу з  $T^1$ ,  $T^2$  та  $T^3$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, оксо, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)OH, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкілу, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкілу, -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>гідроксилалкілу, C<sub>1-4</sub>ціаноалкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси та -S-(C<sub>1-4</sub>алкілу);
- $L^1$  вибирають з групи, яка складається з O, S, NH, N(C<sub>1-4</sub>алкілу), N(C<sub>1-2</sub>алкіл-C<sub>3-4</sub>циклоалкілу) та N(C<sub>3-6</sub>циклоалкілу);
- кожен з R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з H, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу та циклопропілметилу;
- або R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, оксо, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкілу), -N(C<sub>1-4</sub>алкілу)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-C<sub>1-4</sub>алкілу, -C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкілу, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>алкілу), -C(=O)-N(C<sub>1-4</sub>алкілу)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>гідроксилалкілу, C<sub>1-4</sub>ціаноалкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, -S-(C<sub>1-4</sub>алкілу) та C<sub>1-4</sub>галогеналкокси;
- кожен з R<sup>c</sup> та R<sup>d</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>3-4</sub>циклоалкіл-C<sub>1-2</sub>алкіл- або C<sub>3-4</sub>циклоалкілом;
- $Q^1$  вибирають з групи, яка складається з  $Q^{1b}$ ,  $Q^{1c}$ ,  $Q^{1d}$  та  $Q^{1e}$ :



- за умови, що (а) кільцевий атом карбону  $Q^1$  кільця є приєднаним до бензольного кільця формули I та (b) коли  $L^1$  є NH, то  $Q^1$  кільце є заміщеним щонайменше одним не-H R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup> або R<sup>13A</sup>;
- кожен з X<sup>1</sup> та X<sup>2</sup> незалежно є O або S;
- кожен з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SF<sub>5</sub>, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> та -OR<sup>8</sup>, де кожен з C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу та гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен

з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -CN, оксо-, -OH, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(=O)H, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> та -OR<sup>8</sup>:

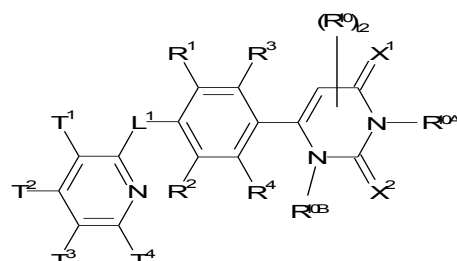
або  $R^2$  та  $R^4$  разом з двома атомами карбону, до яких вони є приєднаними, утворюють анельований 5- або 6-членний гетероарил, анельоване 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, анельоване 5- або 6-членне циклоалкільне кільце або анельоване бензольне кільце, де кожен з анельованих кілець є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -CN, -OH,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкілу та  $C_{1-4}$ галогеналкокси, та де анельоване гетероциклоалкільне кільце або анельоване циклоалкільне кільце є додатково необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 оксо;  $R^5$  є H,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ галогеналкілом або  $C_{3-7}$ циклоалкілом;  $R^6$  є H або вибраний з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$ арилу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, ( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, ( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу- та (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу, -S- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)-O- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N( $C_{1-4}$ алкілу)<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; або  $R^5$  та  $R^6$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-10-членний гетероциклоалкіл або 5-10-членний гетероарил, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, оксо, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)OH, -C(=O)-O- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N( $C_{1-4}$ алкілу)<sub>2</sub>, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу та  $C_{1-4}$ галогеналкокси;  $R^7$  вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-4}$ алкілу та  $C_{3-7}$ циклоалкілу;  $R^8$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$ арилу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, ( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу- та (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OH, оксо, -S- $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; кожен  $R^9$  та  $R^{12}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -SF<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $C_{1-6}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, ( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу-, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу-, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -N( $R^7$ )(C(=O) $R^8$ ), -S(=O)<sub>2</sub>N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)-N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)- $R^8$ , -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> та -OR<sup>8</sup>, де кожен з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, ( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу- та (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу- є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -S-( $C_{1-4}$ алкілу), -S(=O)<sub>2</sub>-( $C_{1-4}$ алкілу),  $C_{6-10}$ арилокси, [( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілокси- необов'язково заміщений 1 або 2  $C_{1-4}$ алкілами], оксо, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)O- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub>алкілу),  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; кожен з  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  та  $R^{13}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -SF<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $C_{1-6}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, ( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу-, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу-, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -N( $R^7$ )(C(=O) $R^8$ ), -S(=O)<sub>2</sub>N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)-N( $R^5$ )( $R^6$ ), -C(=O)- $R^8$ , -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> та -OR<sup>8</sup>, де кожен з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{6-10}$ арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, ( $C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-, ( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу- та (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу- є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, -N( $R^5$ )( $R^6$ ), -S-( $C_{1-4}$ алкілу), -S(=O)<sub>2</sub>-( $C_{1-4}$ алкілу),  $C_{6-10}$ арилокси, [( $C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілокси-, необов'язково заміщений 1 або 2  $C_{1-4}$ алкілами], оксо, -C(=O)H, -C(=O)- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)O- $C_{1-4}$ алкілу, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub>алкілу),  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу та  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

кожен з  $R^{9A}$  та  $R^{10A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ гідроксилалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-SR^{15}$ ,  $-C(R^{14})_2-OH$ ,  $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ ,  $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ ,  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ ,  $-C(R^{14})_2-N(R^5)(R^6)$ ,

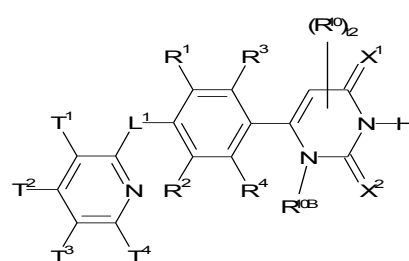
- 5 кожен з  $R^{10B}$ ,  $R^{11A}$ ,  $R^{12A}$  та  $R^{13A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $C_{1-6}$ гідроксилалкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{3-6}$ алкенілу,  $C_{3-6}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу,  $(C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-,  $(4-10-членний гетероциклоалкіл)-C_{1-4}$ алкілу-,  $(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу-,  $(5-10-членний гетероарил)-C_{1-4}$ алкілу-,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$  та  $-C(=O)-OR^8$ , де кожен з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{6-10}$ арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу,  $(C_{3-7}$ циклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу-,  $(4-10-членний гетероциклоалкіл)-C_{1-4}$ алкілу-,  $(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілу- та  $(5-10-членний гетероарил)-C_{1-4}$ алкілу- є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-S-(C_{1-4}$ алкілу),  $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкілу),  $C_{6-10}$ арилоксиди,  $[(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілокси]-, необов'язково заміщений 1 або 2  $C_{1-4}$ алкілами], оксо,  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкілу,  $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(=O)-(C_{1-4}$ алкілу)
- 10  $-OC(=O)-C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу та  $C_{1-4}$ галогеналкокси;
- 15 кожен  $R^{14}$  незалежно є H або є вибраним з групи, яка складається з  $C_{1-10}$ алкілу,  $C_{3-14}$ циклоалкілу,  $C_{2-10}$ алкенілу,  $C_{2-10}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу,  $(C_{3-14}$ циклоалкіл)- $C_{1-10}$ алкілу-,  $(4-10-членний гетероциклоалкіл)-C_{1-10}$ алкілу-,  $(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-10}$ алкілу-,  $(5-10-членний гетероарил)-C_{1-10}$ алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-OR^8$ ,  $-S(=O)_2-R^8$ ,  $C_{6-10}$ арилоксиди,  $[(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілокси]-, необов'язково заміщений 1 або 2  $C_{1-4}$ алкілами], оксо,  $-C(=O)H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу та  $C_{1-4}$ галогеналкокси;
- 20  $R^{15}$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-20}$ алкілу,  $C_{3-14}$ циклоалкілу,  $C_{2-20}$ алкенілу,  $C_{2-20}$ алкінілу,  $C_{6-10}$ арилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу,  $(C_{3-14}$ циклоалкіл)- $C_{1-20}$ алкілу-,  $(4-10-членний гетероциклоалкіл)-C_{1-20}$ алкілу-,  $(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-20}$ алкілу-,  $(5-10-членний гетероарил)-C_{1-20}$ алкілу-, де кожен з вибраних з групи є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-OR^8$ ,  $-S(=O)_2-R^8$ ,  $C_{6-10}$ арилоксиди,  $[(C_{6-10}$ арил)- $C_{1-4}$ алкілокси]-, необов'язково заміщений 1 або 2  $C_{1-4}$ алкілами], оксо,  $-C(=O)H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу та  $C_{1-4}$ галогеналкокси;
- 25  $t_1 \in 0, 1$  або 2;
- 30  $t_2 \in 0$  або 1; та
- 35  $t_3 \in 0, 1$  або 2.

2. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій  $L^1$  є O або S.

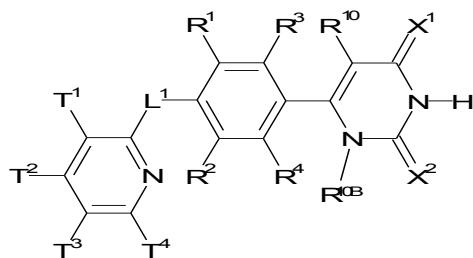
3. Сполука за п. 1 або 2, або її фармацевтично прийнятна сіль, яка є сполукою формули IB-1, IB-2, IB-3, IB-4 або IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 або IB-10:



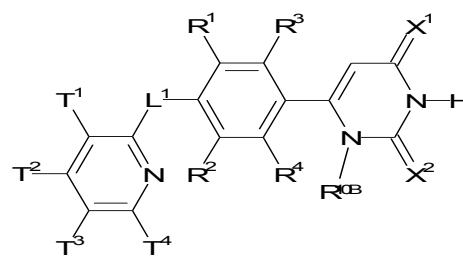
IB-1



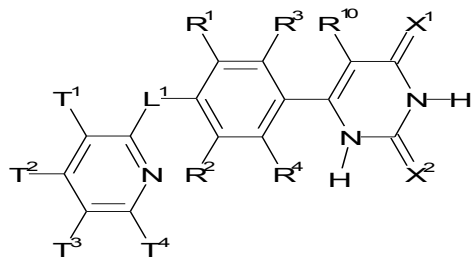
IB-2



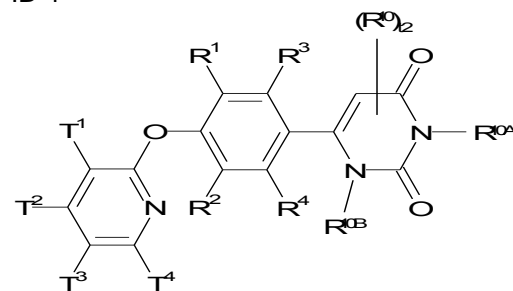
IB-3



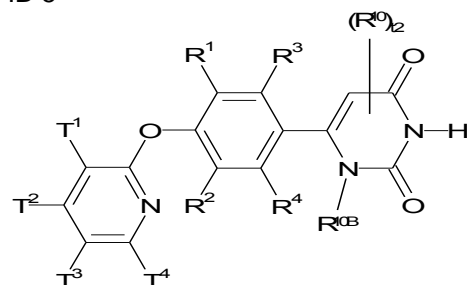
IB-4



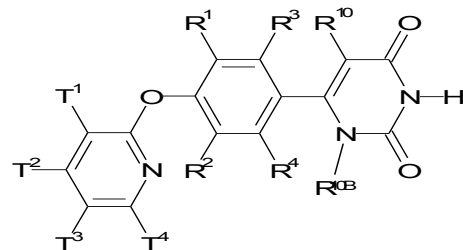
IB-5



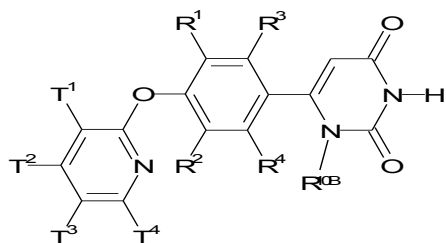
IB-6



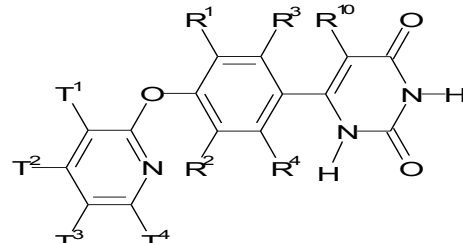
IB-7



IB-8



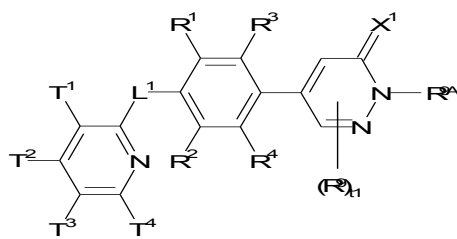
IB-9



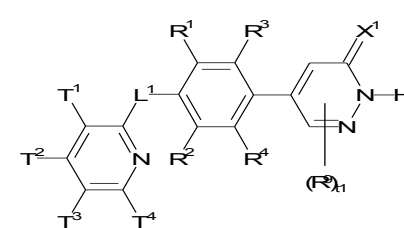
IB-10

4. Сполука за п. 1 або 2, або її фармацевтично прийнятна сіль, яка є сполукою формули IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, ID-10, IE-1, IE-2, IE-3, IE-4 або IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9 або IE-10:

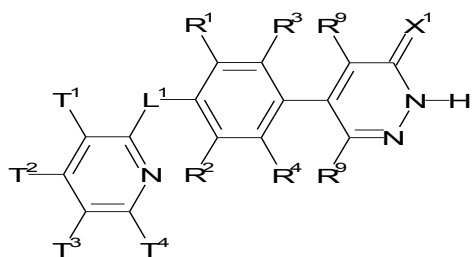
5



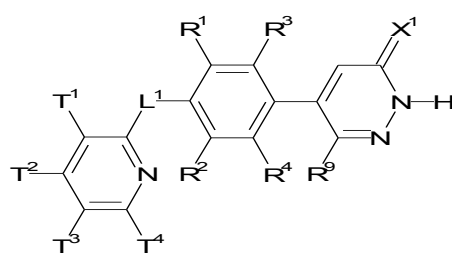
IA-1



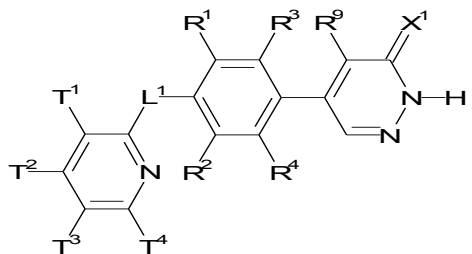
IA-2



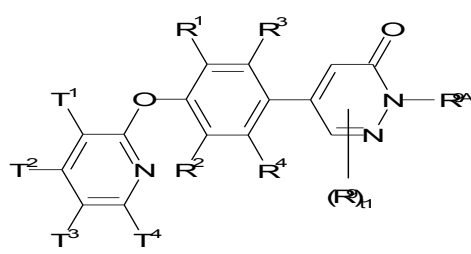
IA-3



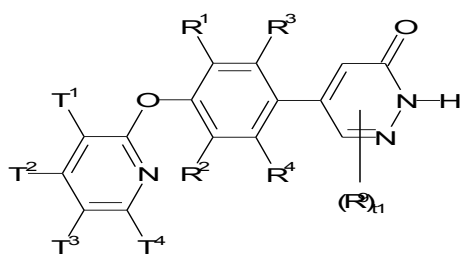
IA-4



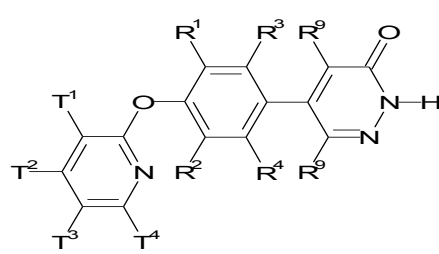
IA-5



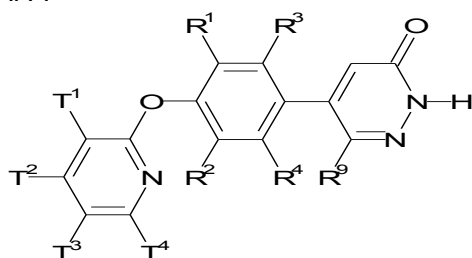
IA-6



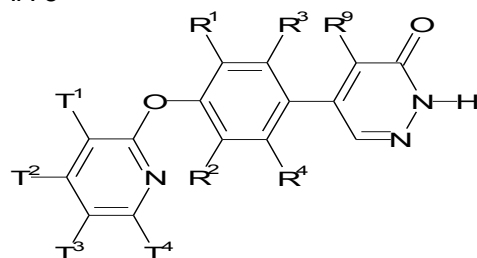
IA-7



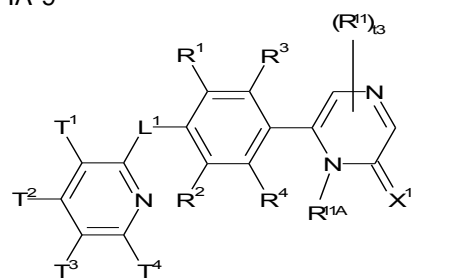
IA-8



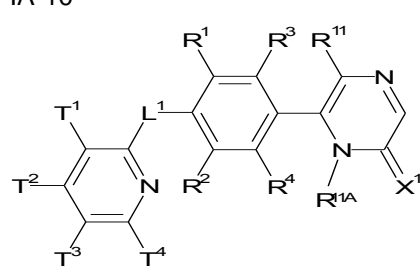
IA-9



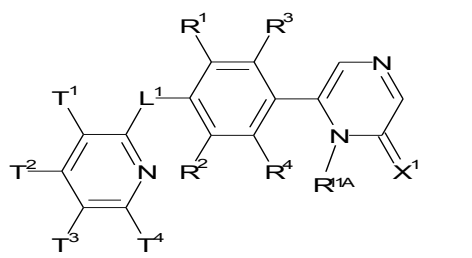
IA-10



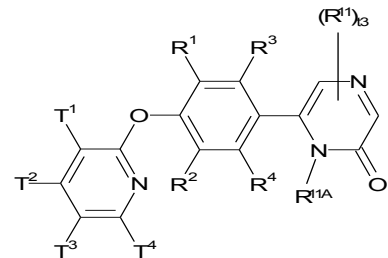
IC-1



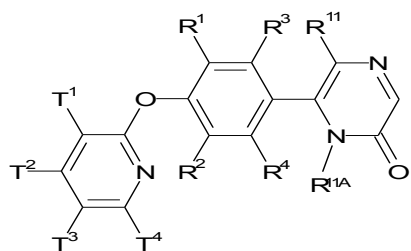
IC-2



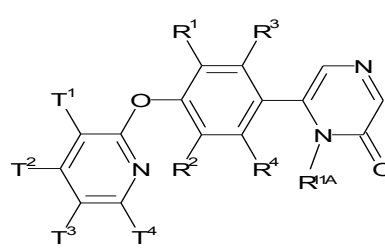
IC-3



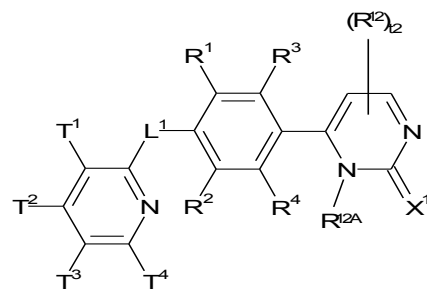
IC-4



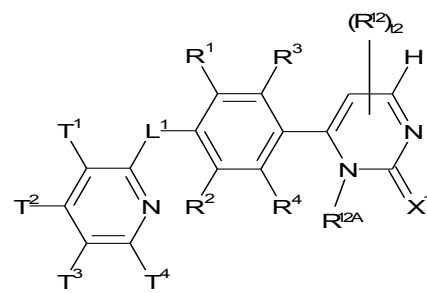
IC-5



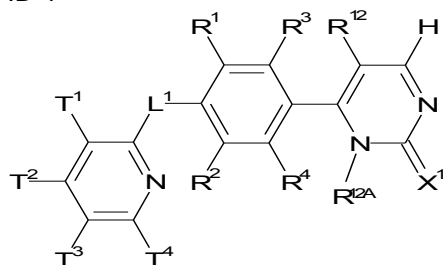
IC-6



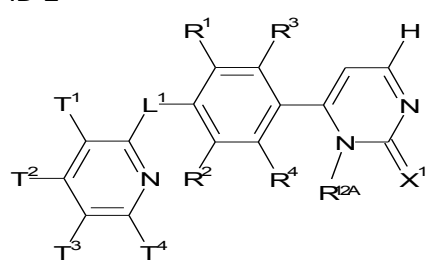
ID-1



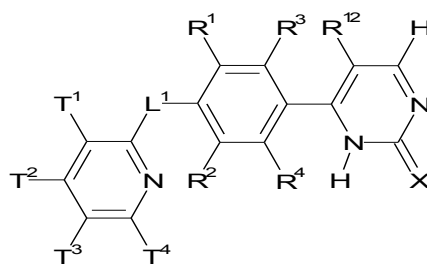
ID-2



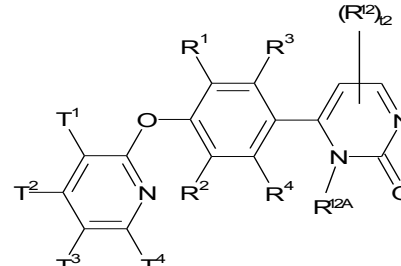
ID-3



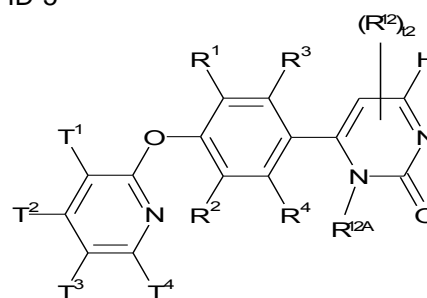
ID-4



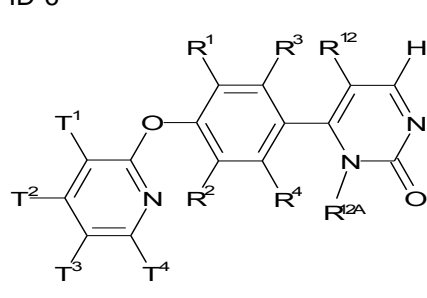
ID-5



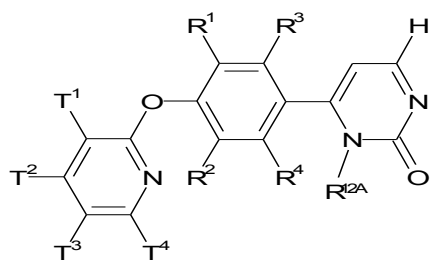
ID-6



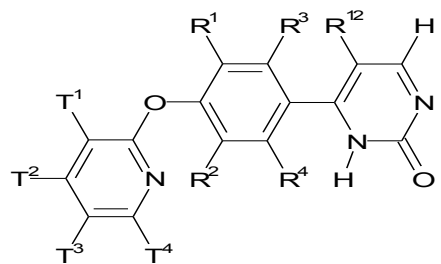
ID-7



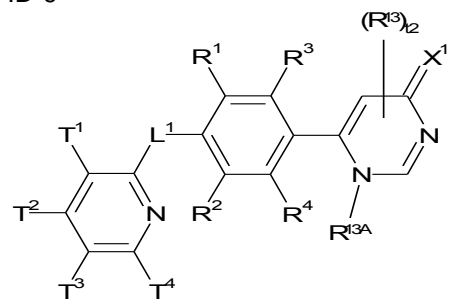
ID-8



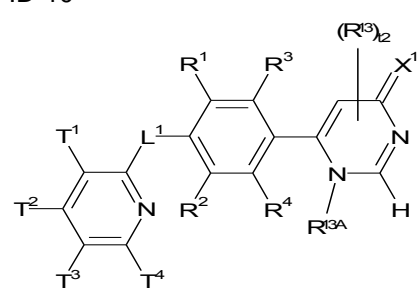
ID-9



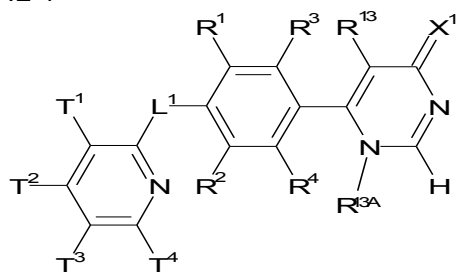
ID-10



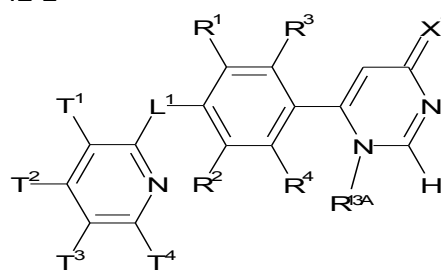
IE-1



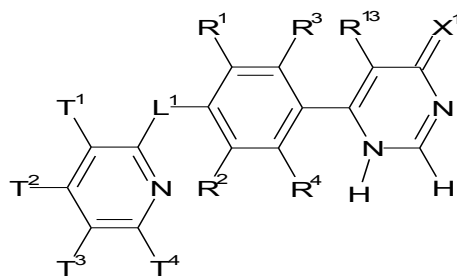
IE-2



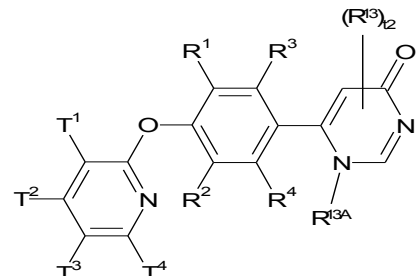
IE-3



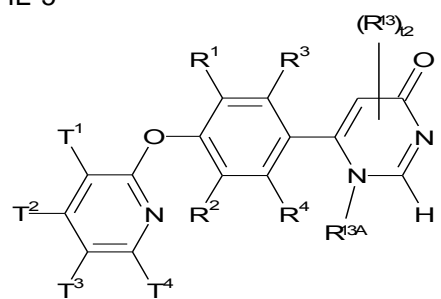
IE-4



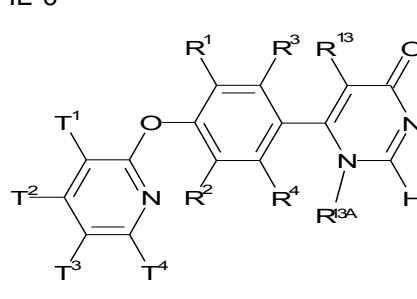
IE-5



IE-6



IE-7



IE-8



- $R^{12A}$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-4}$ циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$ алкіл  $R^{12A}$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$ циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу  $R^{12A}$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси;
- кожен  $R^{13}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-4}$ циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$ алкіл  $R^{13}$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$ циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу  $R^{13}$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси;
- $R^{13A}$  вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-4}$ циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу, де  $C_{1-4}$ алкіл  $R^{13A}$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; та де кожен з  $C_{3-4}$ циклоалкілу, циклопропілметилу та циклобутилметилу  $R^{13A}$  є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій: кожен  $R^9$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ галогеналкілу та циклопропілу;
- кожен з  $R^{10}$  та  $R^{10B}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ галогеналкілу та циклопропілу;
- кожен з  $R^{11}$  та  $R^{11A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ галогеналкілу та циклопропілу;
- кожен з  $R^{12}$  та  $R^{12A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ галогеналкілу та циклопропілу; та
- кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ галогеналкілу та циклопропілу.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій: кожен  $R^9$  незалежно є метилом або етилом;
- кожен з  $R^{10}$  та  $R^{10B}$  незалежно є метилом або етилом;
- кожен з  $R^{11}$  та  $R^{11A}$  незалежно є метилом або етилом;
- кожен з  $R^{12}$  та  $R^{12A}$  незалежно є метилом або етилом; та
- кожен з  $R^{13}$  та  $R^{13A}$  незалежно є метилом або етилом.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, -C(=O)-(C<sub>1-4</sub>алкілу) та C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>алкілу), де кожен з  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{3-6}$ циклоалкілу є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожен з  $R^1$  та  $R^2$  незалежно є H, метилом або галогеном.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожен з  $R^1$  та  $R^2$  є H.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожен з  $R^3$  та  $R^4$  незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, -CN, -C<sub>1-4</sub>алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{3-4}$ циклоалкілу, де кожен з  $C_{1-4}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкокси  $R^3$  та  $R^4$  є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; та де  $C_{3-4}$ циклоалкіл  $R^3$  та  $R^4$  є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, -OH,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій  $R^3$  є H; та  $R^4$  є H, галогеном або метилом, де метил є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -OH та  $C_{1-4}$ алкокси.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій  $R^3$  є H, та  $R^4$  є метилом.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожен з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  незалежно вибирають з групи, яка складається з Н, галогену, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{2-4}$ алкенілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси та  $C_{3-4}$ циклоалкілу, де кожен з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{2-4}$ алкенілу та  $C_{1-4}$ алкокси з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  є необов'язково заміщений одним або  
 5 більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -ОН, -CN,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси; та де  $C_{3-4}$ циклоалкіл з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, -ОН, -CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ ціаноалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-4}$ галогеналкокси.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожен з  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  та  $T^4$  незалежно вибирають з групи, яка складається з Н, галогену,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ гідроксилалкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{3-4}$ циклоалкілу та  $C_{3-4}$ галогенциклоалкілу.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій  $T^1$  вибирають з групи, яка складається з галогену, циклопропілу, галогенциклопропілу, метилу,  $C_1$ галогеналкілу, метокси та  $C_1$ галогеналкокси; та  $T^4$  є Н.
17. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з:  
 (-)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 (-)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-  
 20 (1Н,3Н)діону;  
 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-5-етил-1-метилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 (-)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 (-)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-  
 25 (1Н,3Н)діону;  
 6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 (-)-6-(4-{[3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 (+)-5-(4-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2Н)ону;  
 30 6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)сульфаніл]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 5-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2Н)ону;  
 5-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2Н)ону;  
 5-{4-[(3-йодпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2Н)ону;  
 35 (-)-6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 5-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-4,6-диметилпіридазин-3(2Н)ону;  
 5-(4-{[3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2Н)ону;  
 5-(4-{[4-метокси-3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-4,6-диметилпіридазин-3(2Н)ону;  
 (+)-4,6-диметил-5-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піридазин-3(2Н)ону;  
 40 6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]феніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону;  
 6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіразин-2(1Н)ону;  
 6-{4-[(3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2(1Н)ону та  
 1-циклопропіл-6-(4-{[3-(дифлуорметил)піридин-2-іл]окси}-2-метилфеніл)-5-метилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діону,  
 45 або її фармацевтично прийнятна сіль.
18. Сполука за п. 1, яка є (+)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
19. Сполука за п. 1, яка є (-)-6-{4-[(3-хлор-5-флуорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 50 20. Сполука за п. 1, яка є (+)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4-(1Н,3Н)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
21. Сполука за п. 1, яка є (-)-1,5-диметил-6-(2-метил-4-{[3-(трифлуорметил)піридин-2-іл]окси}феніл)піримідин-2,4-(1Н,3Н)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
22. Сполука за п. 1, яка є (+)-6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 55 23. Сполука за п. 1, яка є (-)-6-{4-[(3-хлорпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
24. Сполука за п. 1, яка є (+)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1Н,3Н)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука за п. 1, яка є (-)-6-{4-[(3-циклопропілпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1H,3H)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
26. Сполука за п. 1, яка є (+)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1H,3H)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 5 27. Сполука за п. 1, яка є (-)-6-{4-[(3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси]-2-метилфеніл}-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1H,3H)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
28. Сполука за п. 1, яка є (+)-6-(4-{3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл}окси)-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1H,3H)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 10 29. Сполука за п. 1, яка є (-)-6-(4-{3-(дифлуорметокси)піридин-2-іл}окси)-2-метилфеніл)-1,5-диметилпіримідин-2,4-(1H,3H)діоном, або її фармацевтично прийнятна сіль.
30. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-29, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій.
31. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-29, або її фармацевтично прийнятної солі, в лікуванні розладу, який вибрано з групи, що складається з шизофренії, когнітивного порушення, дефіциту уваги розладу гіперактивності (ADHD), імпульсивності, компульсивного потягу до азартних ігор, переїдання, розладу аутистичного спектра, помірного когнітивного порушення (MCI), вікового зниження когнітивної здібності, деменції, синдрому неспокійних ніг (RLS), хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона, тривоги, депресії, великого депресивного розладу (MDD), резистентної до лікування депресії (TRD), біполярного розладу, хронічної апатії, ангедонії, хронічної втоми, посттравматичного стресового розладу, сезонного афективного розладу, соціального тривожного розладу, післяпологової депресії, серотонінового синдрому, токсикоманії та залежності від лікарських засобів, рецидивів залежності від лікарського засобу, синдрому Туретта, пізньої дискінезії, сонливості, надмірної денної сонливості, кахексії, неувважності, статевої дисфункції, мігрені, системного червоного вовчака (SLE), гіперглікемії, атеросклерозу, дисліпідемії, ожиріння, цукрового діабету, сепсису, післяішемічного каналікулярного некрозу, ниркової недостатності, гіпонатріємії, стійкого набряку, нарколепсії, гіпертензії, застійної серцевої недостатності, післяопераційної очної гіпотонії, розладу сну та болю.
- 20 32. Застосування за п. 31, в якому розлад вибрано з групи, що складається з шизофренії, когнітивного порушення, помірного когнітивного порушення (MCI), вікового зниження когнітивної здібності, деменції та хвороби Паркінсона.
- 30

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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